



## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : C07D 491/06, A61K 31/55 // (C07D 491/06, 307:00, 223:00)	A1	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 97/03987</b> (43) Date de publication internationale: 6 février 1997 (06.02.97)
--	----	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/01139

(22) Date de dépôt international: 19 juillet 1996 (19.07.96)

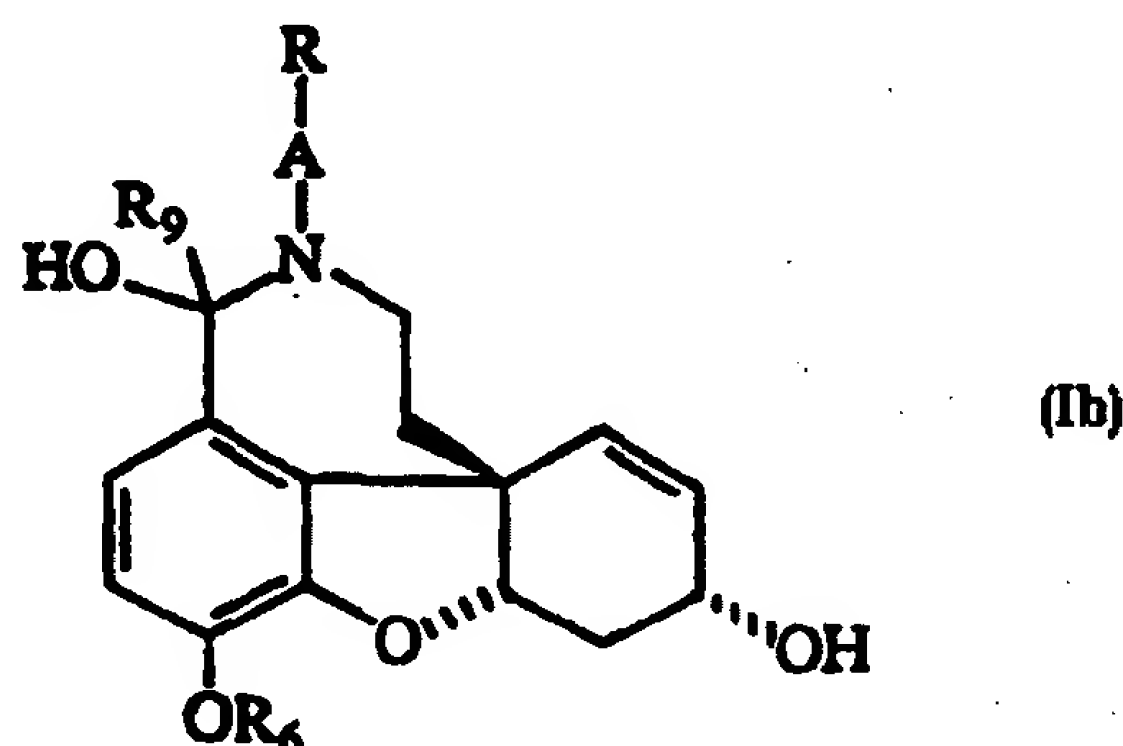
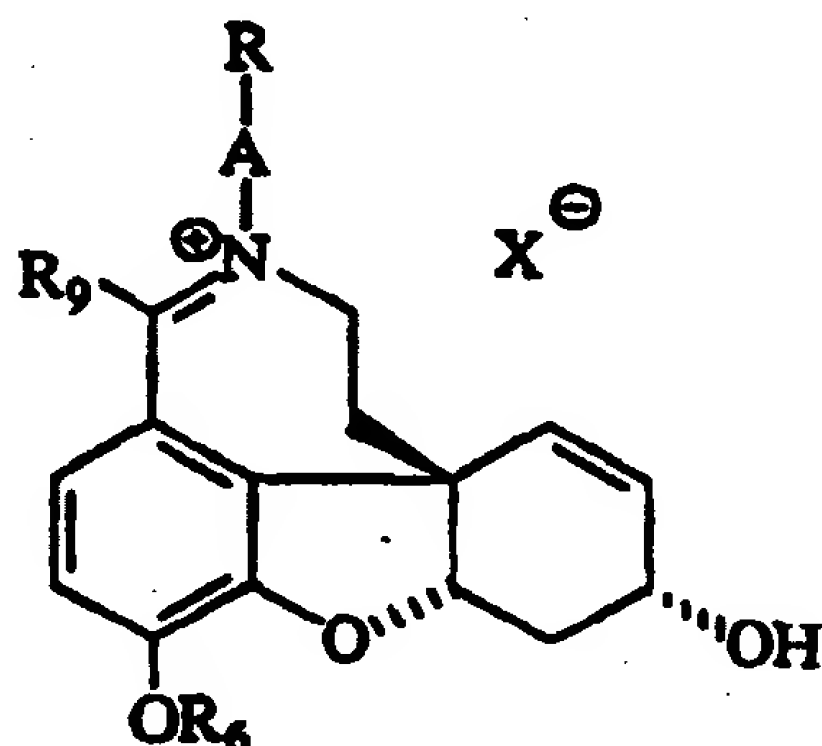
(30) Données relatives à la priorité:  
9514821.9 19 juillet 1995 (19.07.95) GB(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): SOCIÉTÉ DE  
CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS  
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.) [FR/FR]; 51/53, rue du  
Docteur-Blanche, F-75016 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): THAL, Claude  
[FR/FR]; 15 ter, rue des Clos Saint-Marcel, F-92330  
Sceaux (FR). GUILLOU, Catherine [FR/FR]; 9, résidence  
les Quinconques, Route de Chateaufort, F-91190 Gif-  
sur-Yvette (FR). MARY, Aude [FR/FR]; Appartement  
E222, 14, rue Albert-Einstein, F-91210 Draveil (FR).  
RENKO, Dolor [FR/FR]; 6, chemin de la Gourdillière,  
F-91190 Gif-sur-Yvette (FR). POTIER, Pierre [FR/FR]; 14,  
avenue de Breteuil, F-75007 Paris (FR). CHRISTEN, Yves  
[FR/FR]; 27, avenue Marceau, F-75016 Paris (FR).(74) Mandataire: BOURGOUIN, André; Société de Conseils Ad-  
ministratifs et Financiers (S.C.A.F.), Service Brevets & Mar-  
ques, 24, rue Erlanger, F-75781 Paris Cédex 16 (FR).(81) Etats désignés: AL, AM, AT, AU, AZ, BB, BG, BR, BY, CA,  
CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, IL,  
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LS, LT, LU, LV,  
MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU,  
SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ,  
VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG); brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE,  
IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG,  
CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: NOVEL GALANTHAMINE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREFOR, USE THEREOF AS DRUGS, AND  
PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SUCH DERIVATIVES(54) Titre: NOUVEAUX DÉRIVÉS DE LA GALANTHAMINE, LEUR PROCÉDE DE PRÉPARATION, LEUR APPLICATION  
COMME MÉDICAMENTS ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT

## (57) Abstract

Novel galanthamine derivatives of general formulae (Ia) and (Ib), a method for preparing same, pharmaceutical compositions containing said derivatives, and their use, in particular as cholinesterase inhibitors, are disclosed.

## (57) Abrégé

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la galanthamine de formules générales (Ia) et (Ib), un procédé pour leur préparation, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation notamment en tant qu'inhibiteurs de cholinestérase.

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

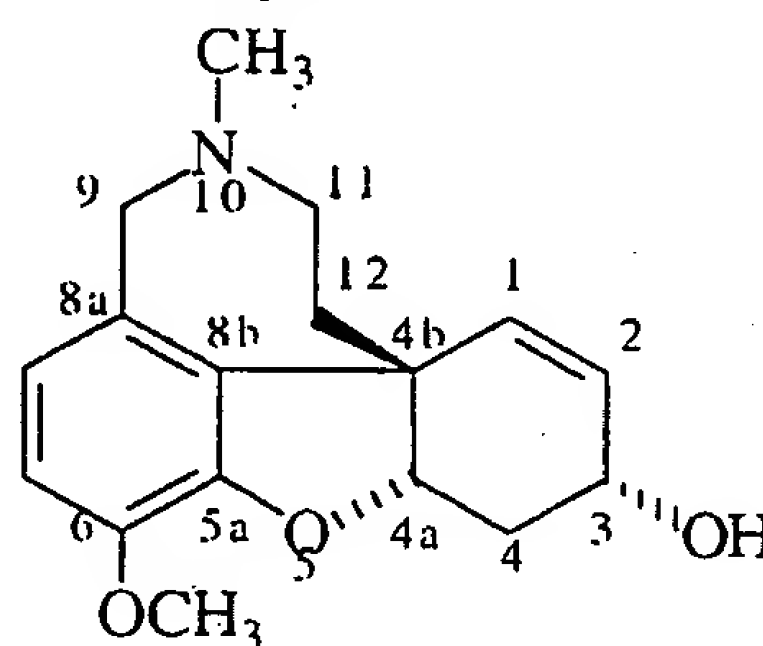
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

Nouveaux dérivés de la galanthamine, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant

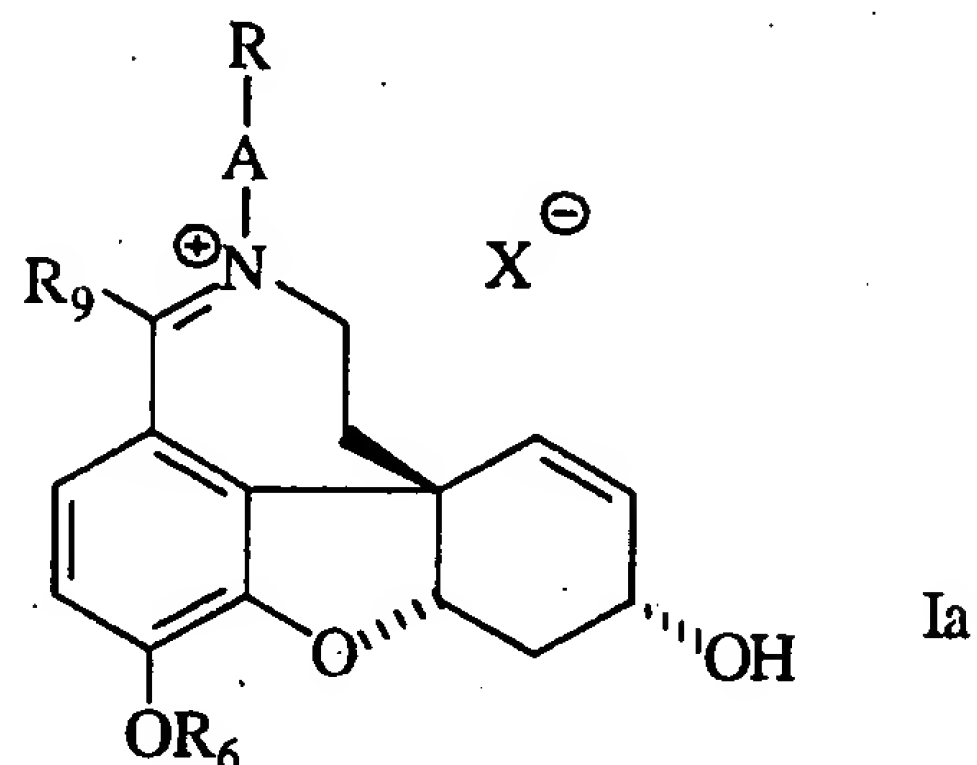
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la galanthamine, un procédé pour leur préparation, des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation notamment en tant qu'inhibiteurs de cholinestérase.

- Un certain nombre d'inhibiteurs de cholinestérase sont cliniquement utilisés pour
- 5 antagoniser le blocage neuromusculaire induit par les relaxants musculaires non dépolarisants afin de pallier les diverses anomalies liées à la transmission cholinergique telle que le maintien de la force du muscle chez les malades atteints de myasthénie gravis ou le traitement du glaucome. Depuis quelques années, les études pharmacologiques des inhibiteurs de cholinestérase se sont très fortement développées, conduisant à la mise au
- 10 point de médicaments comme la tacrine. Ce composé atténue les symptômes de la maladie d'Alzheimer qui résulte d'un processus neurodégénératif progressif caractérisé par une perte de mémoire à court et long terme, des fonctions cognitives et des performances intellectuelles. Parmi ces inhibiteurs, la galanthamine de formule



- 15 est bien connue. C'est un alcaloïde de la famille des Amaryllidacées qui fût isolé du perce-neige *Galantus Nivalis*. Cet alcaloïde est un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase et est généralement utilisé dans le traitement des maladies neurodégénératives et plus récemment les démences séniles de type Alzheimer. Le bromhydrate de galanthamine est cliniquement utilisé sous le nom commercial de
- 20 Nivaline®.

L'invention a donc pour objet les produits de formule générale Ia



dans laquelle

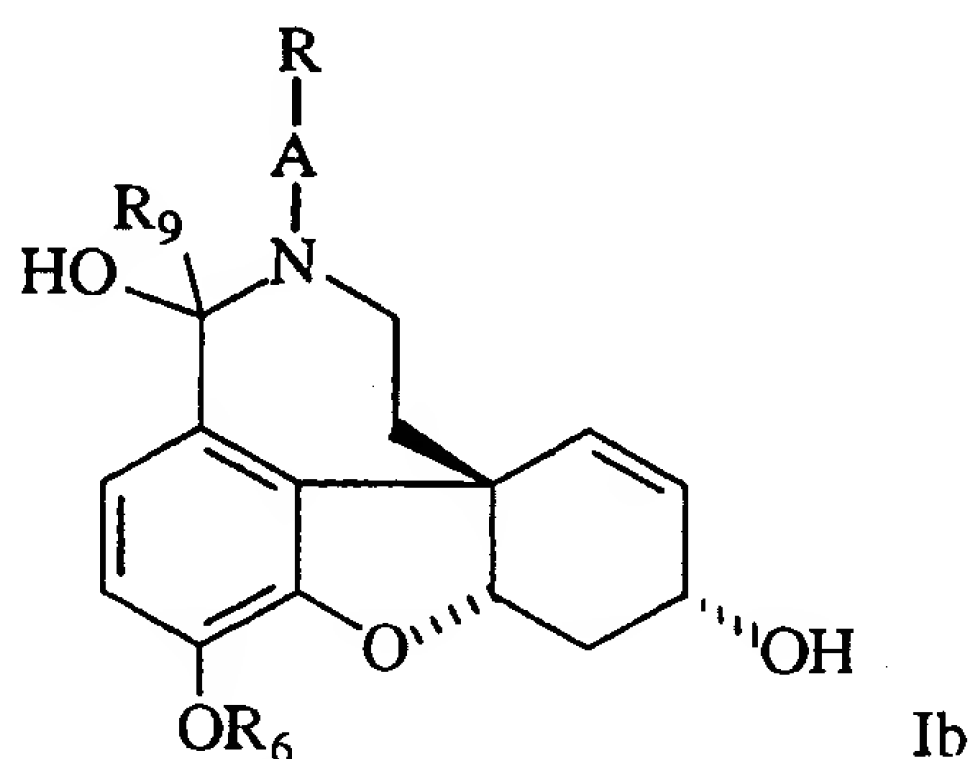
- A représente un groupe alkylène linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, contenant de 1 à 12 atomes de carbone ;
- R représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule  $-NR'R''$  ou  $-N^{\oplus}R'R''R'''$  dans laquelle
- R' et R'' représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ; un radical cyano ; alkyle ; arylalkyle ; arylalkényle ; alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alkylényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, alkoxy, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, nitro, mercapto ou amino, le radical amino étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles identiques ou différents ; ou R' et R'' sont liés entre eux et forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle ;
- R''' représente un atome d'hydrogène, un radical cyano, alkyle, arylalkyle, arylalkényle, alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alkylényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, alkoxy, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, nitro, mercapto ou amino, le radical amino étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles identiques ou différents ;
- R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule  $-A-R$  dans laquelle A et R ont la signification indiquée ci-dessus ;
- R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule R'<sub>9</sub> dans laquelle R'<sub>9</sub> représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ou alkényle, linéaire ou ramifié, les radicaux alkyle et alkényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo ; hydroxy ;

alkoxy ; alkylthio ; acyle ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; cyano ; nitro ; mercapto ; amino de formule  $-NR'R''$  dans laquelle  $R'$  et  $R''$  sont tels que définis ci-dessus ; cycloalkyle ou aryle, les radicaux cycloalkyle et aryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, alkyle, alkényle, haloalkyle, alkoxy, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, nitro ou amino éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles identiques ou différents ;

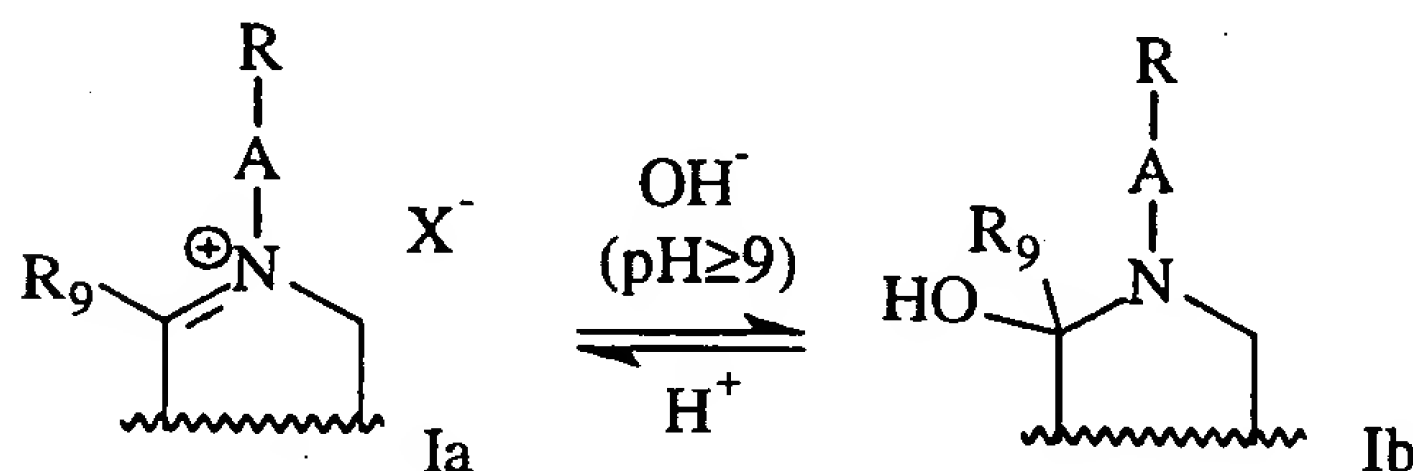
$X^-$  représente un anion pharmaceutiquement acceptable.

10 L'anion  $X^-$  pharmaceutiquement acceptable peut être formé par les acides organiques ou inorganiques, tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, citrique, propionique, malonique, succinique, fumarique, tartrique, cinnamique, méthanesulfonique et p-toluène-sulfonique.

15 Le produit de formule Ia tel que défini ci-dessus est, à certaines valeurs de pH, en équilibre avec le produit correspondant de formule Ib



dans laquelle  $R$ ,  $A$ ,  $R_6$  et  $R_9$  ont la signification indiquée ci-dessus, selon le schéma suivant :



20 L'existence de cet équilibre, selon la valeur du pH, peut être intéressante pour franchir les barrières biologiques selon le mode d'administration utilisé.

L'invention a donc également pour objet des produits de formule Ib telle que définie ci-dessus ainsi que les sels de ces produits.

Dans les expressions indiquées ci-dessus, l'expression halo représente un radical fluoro, chloro, bromo ou iodo, de préférence bromo.

- 5 Le terme alkylène saturé désigne une chaîne hydrocarbonée, linéaire (polyméthylène) ou ramifiée, comprenant de 1 à 12 atomes de carbone. Ainsi le terme alkylène peut désigner les radicaux méthylène, éthylène, propylène, butylène, pentylène (pentaméthylène), hexylène (hexaméthylène), heptylène, octylène, nonanylène, décanylène, undécanylène et dodécanylène.
- 10 Par groupe alkylène insaturé, on entend des groupements comprenant une ou plusieurs doubles liaisons et/ou une ou plusieurs triples liaisons.

- On comprend en particulier les groupes comportant une ou plusieurs doubles liaisons et en particulier les groupes alkénylènes comportant une double liaison, tels que le groupe vinylène (ou éthénylène), le groupe propénylène. On comprend également les groupes
- 15 comportant une ou plusieurs triples liaisons et en particulier les groupes alkynylènes comportant une triple liaison tel que le groupe éthynylène ou propynylène.

Ces différents groupes peuvent également être ramifiés. On peut citer, par exemple, le groupe éthyléthylène, le groupe de formule  $\text{CH}_3\text{-CH-CH}_2\text{-}$  ou le groupe 4-propyl-2-penténylène.

- 20 Le terme alkyle désigne un radical alkyle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone. De préférence, le terme alkyle représente un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié et en particulier les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle.
- 25 Le terme alkényle désigne un radical alkényle linéaire ou ramifié comprenant de 1 à 12 atomes de carbone. De préférence, le terme alkényle représente un radical alkényle ayant de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifié et en particulier les radicaux vinyle, allyle, propényle, butényle, pentényle ou hexényle.

- Le terme haloalkyle désigne de préférence un radical alkyle tel que défini ci-dessus et
- 30 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène tel que défini ci-dessus comme, par exemple, bromoéthyle, trifluorométhyle, trifluoroéthyle ou encore pentafluoroéthyle.



Le terme alkylthio désigne les radicaux dans lesquels le radical alkyle a la signification indiquée ci-dessus. De préférence, le terme alkylthio représente un radical méthylthio, éthylthio, propylthio, butylthio ou pentylthio.

Les radicaux alkoxy désignent les radicaux dont le radical alkyle a la signification indiquée ci-dessus. On préfère les radicaux méthoxy, éthoxy, isopropoxy ou tert-butoxy.

L'expression cycloalkyle désigne un cycloalkyle, saturé ou insaturé, de 3 à 7 atomes de carbone. Les radicaux cycloalkyles saturés peuvent être choisis parmi les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ou cycloheptyle. Les radicaux cycloalkyles insaturés peuvent être choisis parmi les radicaux cyclobutène, cyclopentène, cyclohexène, cyclopentadiène, cyclohexadiène.

L'expression amino éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles identiques ou différents représente le radical amino éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles tels que définis ci-dessus. De préférence, cette expression désigne le radical amino, les radicaux monoalkylamino tels que méthylamino ou éthylamino, ou dialkylamino tels que diméthylamino ou diéthylamino.

L'expression hétérocycle désigne un hétérocycle saturé ou insaturé, monocyclique ou polycyclique, éventuellement substitué et contenant de 3 à 9 atomes de carbone et au moins un atome d'azote. L'hétérocycle peut contenir plusieurs hétéroatomes identiques ou différents. De préférence, les hétéroatomes sont choisis parmi l'oxygène, le soufre ou l'azote. Des exemples d'hétérocycle sont les radicaux pyrrole, imidazole, isothiazole, thiazole, isoxazole, oxazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, indole, isoindole, indazole, quinoléine, isoquinoléine, phthalazine, quinazoline, pyrrolidine, imidazolidine, pyrrazolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine, thiazolidine ou phthalimide.

L'expression acyle désigne un radical acyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone tel que, par exemple, le radical formyle, acétyle, propionyle, butyryle, pentanoyle, hexanoyle, acryloyle, crotonyle ou benzoyle.

L'expression aryle représente un radical insaturé, constitué d'un cycle ou de cycles condensés ; chaque cycle peut éventuellement contenir un ou plusieurs hétéroatomes identiques ou différents choisis parmi le soufre, l'azote ou l'oxygène. Des exemples de radical aryle sont les radicaux phényle, naphthyle, thiényl, furyl, pyrrolyl, imidazolyle, pyrazolyle, isothiazole, thiazole, isoxazolyle, oxazolyle, pyridyle, pyrazyle, pyrimidyle, benzothiényl, benzofuryl et indolyle.

L'invention a particulièrement pour objet les composés de formule générale Ia et Ib telles que définies ci-dessus, dans laquelle

- A représente un groupe alkylène, alkénylène ou alkynylène, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 8 atomes de carbone ;
- 5 R représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule  $-NR'R''$  ou  $-N^{\oplus}R'R''R'''$  dans laquelle
- R' et R'' représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical cyano, alkyle, arylalkyle, arylalkényle, alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alkylényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, méthoxy, éthoxy, isopropoxy, tert-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, butylthio, pentylthio, formyle, acétyl, propionyle, butyryl, pentanoyl, hexanoyl, acryloyl, crotonoyl, benzoyl, carboxy libre ou estérifié, cyano, nitro, mercapto, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino ou diéthylamino ; ou R' et R'' sont liés entre eux et forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un radical pyrrole, imidazole, isothiazole, thiazole, isoxazole, oxazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, indole, isoindole, indazole, quinoléine, isoquinoléine, phthalazine, quinazoline, pyrrolidine, imidazolidine, pyrazolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine, thiazolidine ou phthalimide ;
- 10 15 20 R''' représente un atome d'hydrogène, un radical cyano, alkyle, arylalkyle, arylalkényle, alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alkylényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, méthoxy, éthoxy, isopropoxy, tert-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, butylthio, pentylthio, formyle, acétyl, propionyle, butyryl, pentanoyl, hexanoyl, acryloyl, crotonoyl, benzoyl, carboxy libre ou estérifié, cyano, nitro, mercapto, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino ou diéthylamino ;
- 25 R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule  $-A-R$  dans laquelle A et R ont la signification indiquée ci-dessus ;
- 30 R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule R'<sub>9</sub> dans laquelle R'<sub>9</sub> représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ou alkényle, linéaire ou ramifié, les radicaux alkyle et alkényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, méthoxy, éthoxy, isopropoxy, tert-butoxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, butylthio, pentylthio, formyle, acétyl, propionyle, butyryl, pentanoyl, hexanoyl, acryloyl, crotonoyl, benzoyl, carboxy libre ou estérifié, cyano, nitro, mercapto, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino, diéthylamino, ou les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle,
- 35



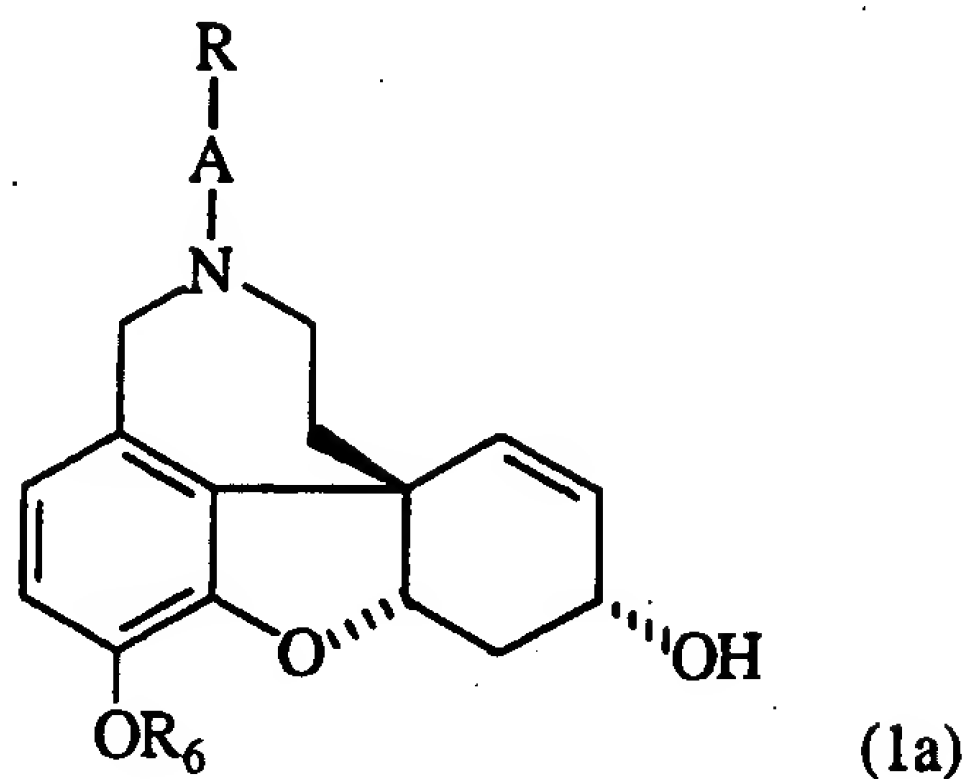
cyclobutène, cyclopentène, cyclohexène, cyclopentadiène, cyclohexadiène, ces radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclobutène, cyclopentène, cyclohexène, cyclopentadiène, cyclohexadiène étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle, vinyle, allyle, propényle, butényle, pentényle, hexényle, bromoéthyle, trifluorométhyle, trifluoroéthyle, pentafluoroéthyle, méthoxy, éthoxy, isopropyloxy, tert-butyloxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, butylthio, pentylthio, formyle, acétyle, propionyle, butyryle, pentanoyle, hexanoyle, acryloyle, crotonyle, benzoyle, carboxy libre ou estérifié, cyano, nitro, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino ou diéthylamino ;

Plus particulièrement, l'invention a pour objet les produits décrits ci-après dans les exemples, en particulier les produits répondant aux formules suivantes :

- 15 - le méthanesulfonate de galanthaminium ;
- le trifluoroacétate de 10-N-deméthyl-10-N-(4'-phthalimidobutyl)-galanthaminium ;
- le trifluoroacétate de 10-N-deméthyl-10-N-(6'-phthalimidoheptyl)-galanthaminium ;
- le bromhydrate de 10-N-deméthyl-10-N-(8'-phthalimidooctyl)-galanthaminium ;
- le bromhydrate de 10-N-deméthyl-10-N-(10'-phthalimidodécyl)-galanthaminium ;
- 20 - le bromhydrate de 10-N-deméthyl-10-N-(12'-phthalimidododécyl)-galanthaminium ;
- le bromhydrate de 10-N-deméthyl-10-N-(6'-pyrrolohexyl)-galanthaminium ;
- le bromhydrate de 6-O-deméthyl-6-O-(4'-phthalimidobutyl)-galanthaminium ;
- le bromhydrate de 6-O-deméthyl-6-O-(8'-phthalimidooctyl)-galanthaminium ;
- le bromhydrate de 6-O-deméthyl-6-O-(10'-phthalimidodécyl)-galanthaminium ;
- 25 - le bromhydrate de 6-O-deméthyl-6-O-(12'-phthalimidododécyl)-galanthaminium.

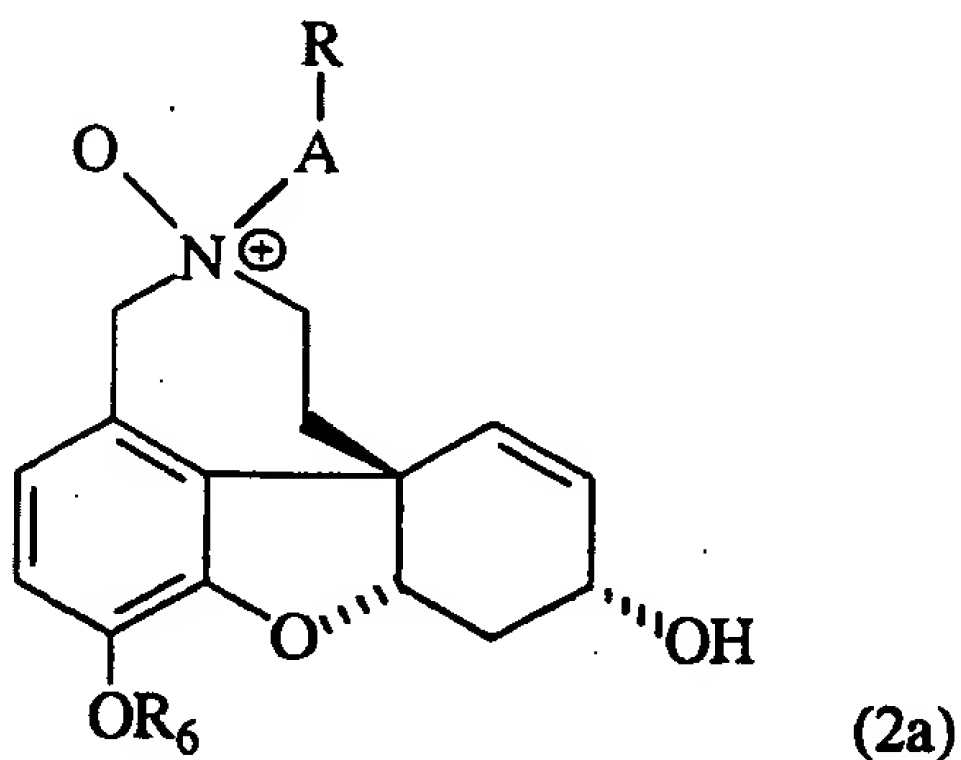
L'invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formules générales Ia et Ib telles définies ci-dessus, caractérisé en ce que

A) soit l'on oxyde directement un composé de formule générale (1a)



dans laquelle R, A et R<sub>6</sub> ont la signification indiquée ci-dessus ;

B) soit l'on transforme le composé de formule (1a) telle que définie ci-dessus, en son  
5 N-oxyde de formule (2a)

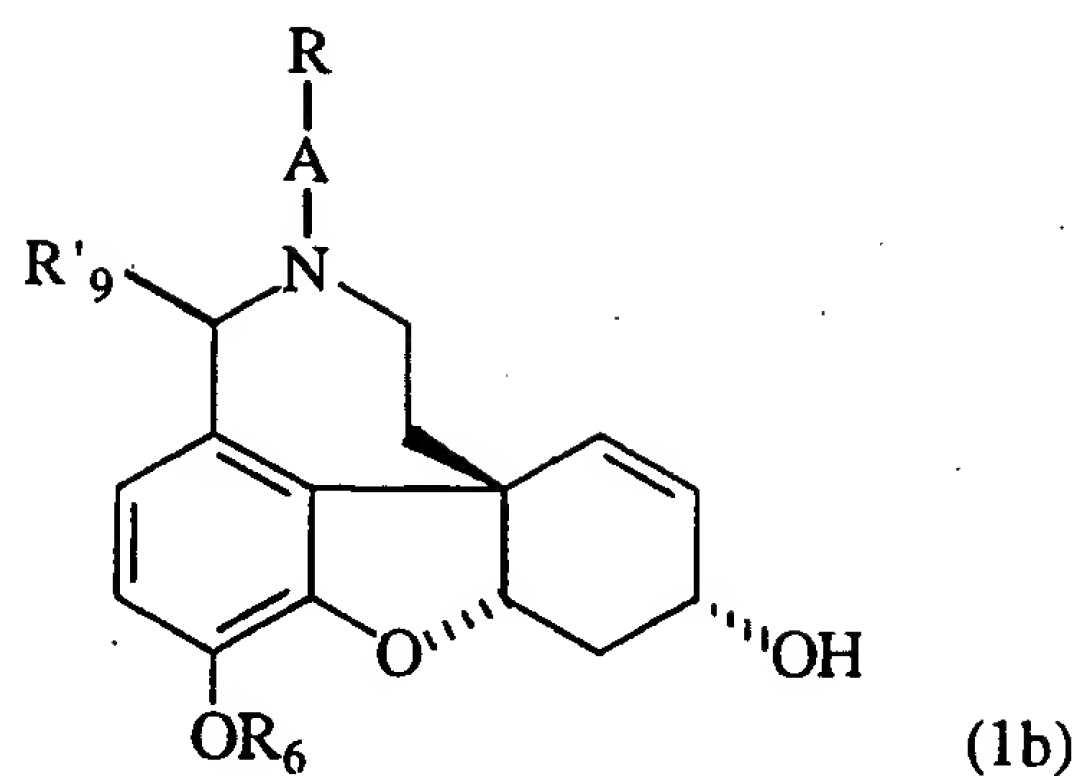


dans laquelle R, A et R<sub>6</sub> ont la signification indiquée ci-dessus, produit de formule (2a) que l'on fait réagir avec un anhydride d'acide, sous atmosphère inerte, dans un solvant inerte, à une température comprise entre 0° C et la température ambiante,

10 pour obtenir un produit de formule Ia ou Ib dans laquelle R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, et

si le produit de formule Ia ou Ib dans laquelle R<sub>9</sub> représente R'<sub>9</sub> est recherché,

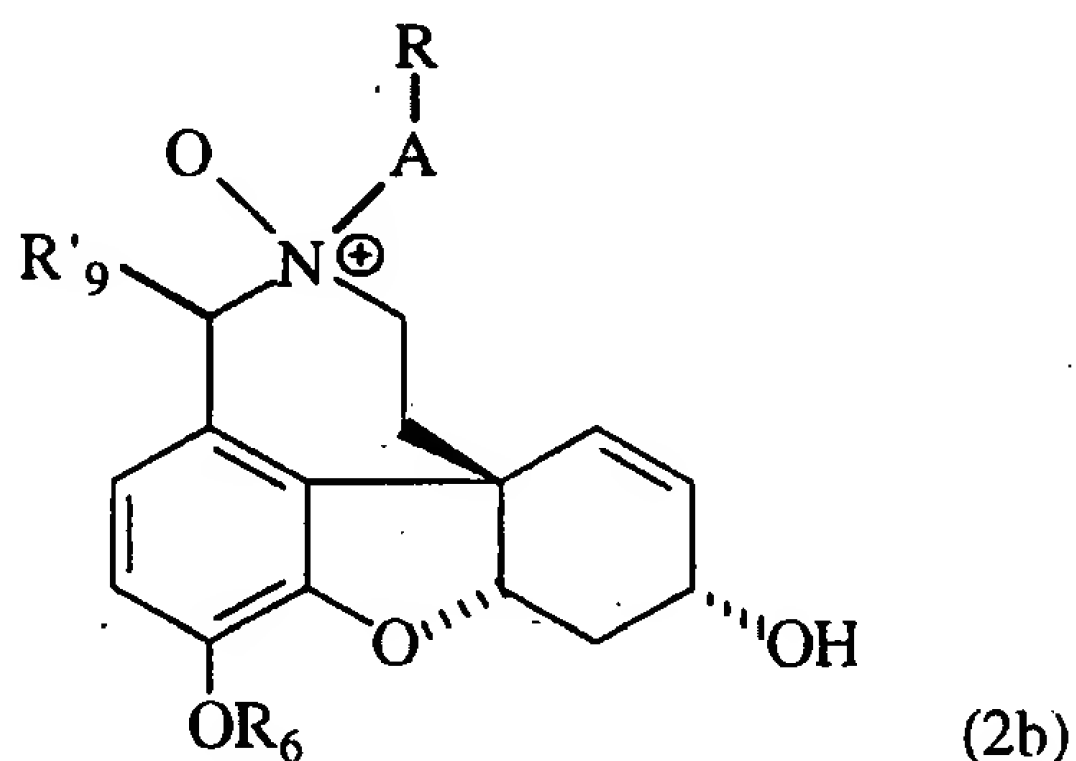
- l'on traite le produit correspondant ainsi obtenu de formule Ia dans laquelle R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, avec un produit représentant une fonction nucléophile  
15 de formule R'<sub>9</sub>Y dans laquelle R'<sub>9</sub> a la signification indiquée ci-dessus et Y représente un radical approprié, pour obtenir le composé de formule (1b)



dans laquelle R, A, R<sub>6</sub> et R'<sub>9</sub> ont la signification indiquée ci-dessus, puis

A) soit l'on oxyde directement le composé de formule générale (1b) telle définie ci-dessus,

- 5 B) soit l'on transforme le composé de formule (1b) telle que définie ci-dessus, en son N-oxyde de formule (2b)



- 10 dans laquelle R, A, R<sub>6</sub> et R'<sub>9</sub> ont la signification indiquée ci-dessus, produit de formule (2b) que l'on fait réagir avec un anhydride d'acide, sous atmosphère inerte, dans un solvant inerte, à une température comprise entre 0° C et la température ambiante,

pour obtenir un produit de formule Ia ou Ib dans laquelle R<sub>9</sub> représente R'<sub>9</sub>.

- Les produits de l'invention dans lequel R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, peuvent donc être obtenus directement par oxydation du composé (1a) ou indirectement à partir de ce même composé de formule (1a). Les produits de l'invention dans lequel R<sub>9</sub> représente
- 15 R'<sub>9</sub>, peuvent également être obtenus directement par oxydation du composé de formule (1b) ou indirectement à partir de ce même composé de formule (1b).

L'oxydation directe peut être conduite selon les méthodes d'oxydation d'amines, connues de l'homme de l'art. Ainsi, l'oxydation peut être conduite sous atmosphère inerte, à une température comprise entre 10 et 30° C, dans un solvant aprotique tel que, par exemple, le tétrachlorure de carbone, en présence de N-bromosuccinimide et d'azodiisobutyronitrile (AIBN). L'oxydation peut également être conduite en présence d'iode dans un solvant protique polaire comme, par exemple, l'éthanol.

Le composé de formule (1a) ou (1b) est transformé en son N-oxyde correspondant de formule (2a) ou (2b) respectivement, selon une méthode classique de préparation de N-oxyde telle que, par exemple, par réaction avec un peracide dans des conditions douces. La réaction du composé de formule (2a) ou (2b) avec un anhydride d'acide, peut être réalisée dans un solvant inerte à une température comprise entre 0°C et la température ambiante ; elle est réalisée de préférence avec l'anhydride trifluoroacétique dans du dichlorométhane.

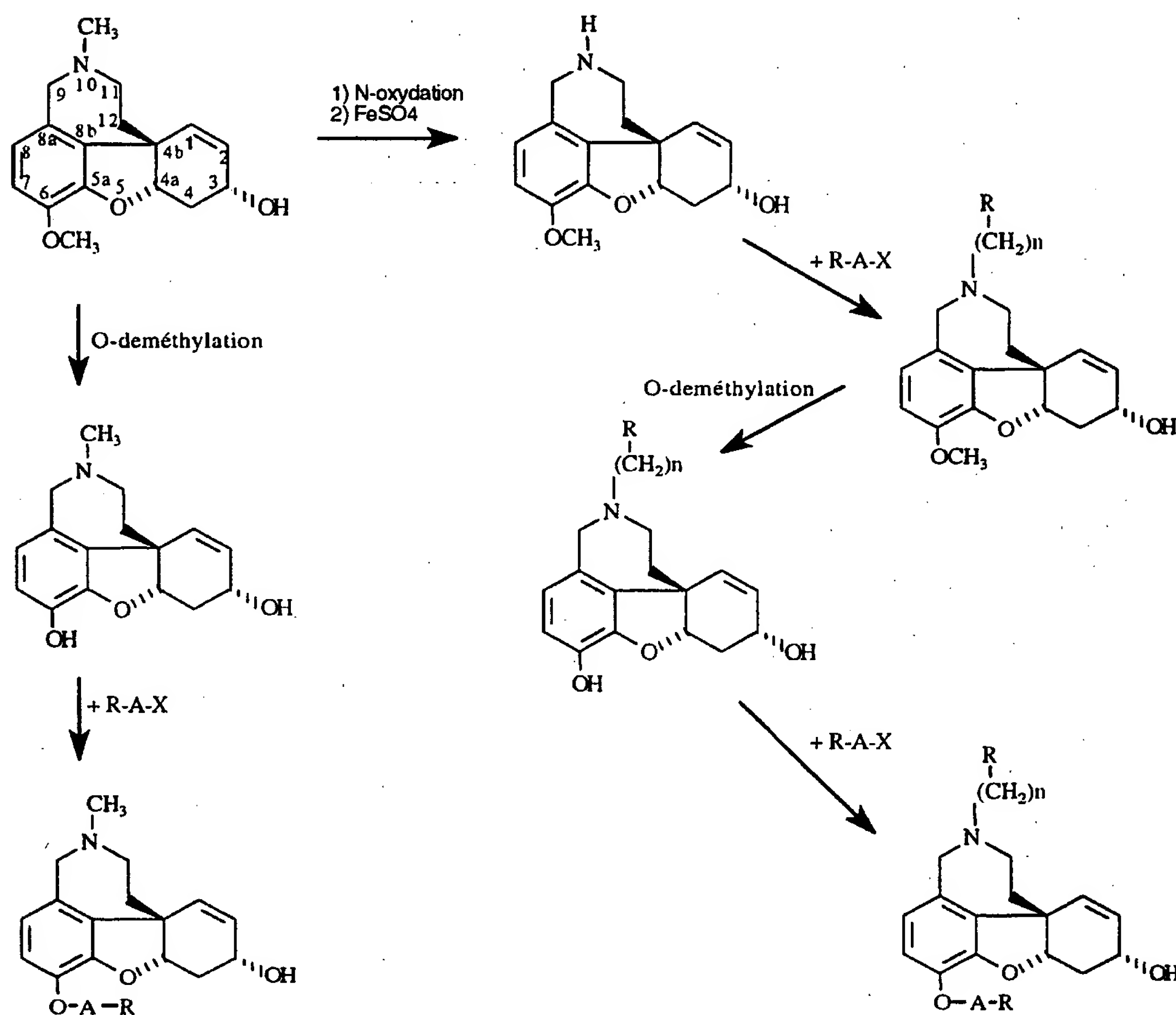
Le composé de formule (1b) est obtenu à partir du produit correspondant de formule 1a dans laquelle R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène, en faisant réagir ce dernier avec un produit de formule R'<sub>9</sub>Y et représentant une fonction nucléophile selon les méthodes classiques d'addition nucléophiles sur les fonctions imminiums, méthodes connues de l'homme de l'art ; dans ce produit de formule R'<sub>9</sub>Y, R'<sub>9</sub> a la signification indiquée ci-dessus et Y peut représenter un élément métallé comme dans le cas des magnésiens, lithiens et des alkylstannylés ou Y représente respectivement MgHalogène, Li, Sn(Y')<sub>3</sub> dans lequel Y' représente un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone, et de préférence le radical méthyle, butyle ou allyle.

Les composés de formule (1) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, sont décrits dans le brevet européen EP 236684.

Les composés de formule (1a) dans laquelle R représente un groupe de formule -NR'R" ou -N<sup>⊕</sup>R'R" peuvent être obtenus à partir de la galanthamine selon le schéma réactionnel 1 ci-dessous. Les réactions de O-deméthylation, d'addition d'un composé de formule R-A-X dans laquelle R et A sont tels que définis ci-dessus et X représente un atome d'halogène, ou d'oxydation telles que définies dans le schéma réactionnel 1, sont mises en œuvre selon des méthodes classiques connues de l'homme de l'art. De plus, le composé de formule (1a) dans laquelle R représente un groupe phthalimido, peut être utilisé comme composé de départ pour la synthèse d'un composé de formule (1a) dans laquelle -NR'R" représente -NH<sub>2</sub>. Ledit composé (1a) dans lequel -NR'R" représente -NH<sub>2</sub> peut lui-même également être utilisé comme composé de départ pour la synthèse des composés (1) dans lesquels -NR'R" représente un groupe amino substitué.

L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux, et notamment à titre de produits industriels nouveaux destinés à la préparation des produits de formule Ia ou Ib, les produits de formules (1a), (1b), (2a) et (2b) telles que décrites ci-dessus, dans laquelle R représente un groupe de formule  $-NR'R''$  ou  $-N^{\oplus}R'R''R'''$  telle que définie ci-dessus.

Schéma réactionnel 1



Les composés de la présente invention sont des inhibiteurs de cholinestérase. Cette propriété les rend aptes à une utilisation pharmaceutique. Ils peuvent ainsi être utilisés dans différentes applications thérapeutiques. Ainsi, les composés de l'invention peuvent être utilisés pour le traitement des maladies neurodégénératives mais également les démences séniles de type Alzheimer.

On trouvera ci-après, dans la partie expérimentale, une illustration des propriétés pharmacologiques des composés de l'invention.

La présente demande a également pour objet, à titre de médicaments, les produits de formule Ia ou Ib telle que définie ci-dessus, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule Ib, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus.

L'invention concerne ainsi des compositions pharmaceutiques contenant à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis ci-dessus, en association avec un support pharmaceutiquement acceptable. La composition pharmaceutique peut être sous forme d'un solide, par exemple, des poudres, des granules, des comprimés, des gélules ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques contenant un composé de l'invention peuvent aussi se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols.

Les compositions selon l'invention peuvent être administrées par les voies classiques d'administration telle que orale, parentérale ou intramusculaire.

L'invention a également pour objet l'utilisation des produits de formule Ia (ou Ib) telle que définie ci-dessus, pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies neurodégénératives ainsi que de médicaments destinés à traiter les démences séniles.

Les exemples suivants sont présentés pour illustrer les procédures ci-dessus et ne doivent en aucun cas être considérés comme une limite à la portée de l'invention.

### **PARTIE EXPÉRIMENTALE :**

#### **Préparation 1 : norgalanthamine**

On agite une solution de 1,73 g (5,7 mmoles) de N-oxyde de galanthamine et de 3,17 g (11,4 mmoles, 2 éq) de  $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  dans 100 ml de méthanol pendant 1 heure 30 à  $10^\circ \text{C}$ , sous argon. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans du dichlorométhane, traité par une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de



sodium et extrait trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et évaporées. Le produit brut de la réaction est purifié par flash chromatographie sur gel de silice en utilisant le mélange dichlorométhane / méthanol (80 : 20) comme éluant. La fraction la moins polaire donne la galanthamine et la fraction la plus polaire donne majoritairement la norgalanthamine sous forme d'une mousse blanche (rendement = 76 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CD<sub>3</sub>OD) : 6,71 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>7</sub>) ; 6,63 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>8</sub>) ; 6,12 (1H, d, J = 10 Hz, H<sub>1</sub>) ; 5,91 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz ; H<sub>2</sub>) ; 4,53 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,14 (1H, t large, J = 5 Hz, H<sub>3</sub>) ; 4,06 (1H, d, J = 15 Hz, H<sub>9α</sub>) ; 3,89 (1H, d, J = 15 Hz, H<sub>9β</sub>) ; 3,79 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,25 (2H, m, H<sub>11</sub>) ; 2,49 (1H, dm, J = 16 Hz, H<sub>4α</sub>) ; 2,24 (1H, ddd, J<sub>1</sub> = 16 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, J<sub>3</sub> = 3 Hz, H<sub>4β</sub>) ; 1,84 (2H, m, H<sub>12</sub>).

**Préparation 2 : 10-N-deméthyl-10-N-(4'-phthalimidobutyl)galanthamine**

On ajoute 2,11 g (7,5 mmol, 1,2 éq) de N-(4-bromobutyl)phthalimide et 1,7 ml de triéthylamine à une solution de 1,70 g (6,2 mmol) de norgalanthamine dans 50 ml d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est agité puis porté au reflux pendant 20 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est repris dans 10 ml de dichlorométhane et 10 ml d'eau. Une solution d'acide chlorhydrique 1 N est additionnée jusqu'à pH 4-5. La phase organique est récupérée, lavée trois fois avec une solution saturée aqueuse de carbonate de sodium, séchée sur du sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange dichlorométhane/méthanol (90/10) comme éluant pour donner le produit final sous forme d'une huile jaune (rendement = 81 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CD<sub>3</sub>OD) : 7,83-7,72 (4H, m, phthalimido) ; 6,61 (1H, d, H<sub>7</sub>) ; 6,54 (1H, d, H<sub>8</sub>) ; 6,14 (1H, d, H<sub>1</sub>) ; 5,91 (1H, dd, H<sub>2</sub>) ; 4,53 (1H, large s, H<sub>4a</sub>) ; 4,15 (1H, d, H<sub>9α</sub>) ; 4,13 (1H, large t, H<sub>3</sub>) ; 3,77 (1H, d, H<sub>9β</sub>) ; 3,75 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,65 (2H, t, H<sub>4'</sub>) ; 3,34 (1H, large t, H<sub>11α</sub>) ; 3,14 (1H, dm, H<sub>11β</sub>) ; 2,57-2,44 (3H, m, H<sub>1'</sub>, H<sub>4α</sub>) ; 2,14-2,01 (2H, m, H<sub>12α</sub>, H<sub>4β</sub>) ; 1,63 (2H, m, H<sub>2'</sub>) ; 1,59-1,48 (3H, m, H<sub>3'</sub>, H<sub>12β</sub>).

**Préparation 3 : 10-N-deméthyl-N-(6'-phthalimidohexyl)galanthamine**

La réaction est conduite selon la méthode décrite dans l'exemple de préparation 2, en utilisant du N-(6-bromohexyl)-phthalimide à la place du N-(4-bromobutyl)-phthalimide (rendement = 80 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 7,85-7,82 (2H, m, phthalimido) ; 7,72-7,69 (2H, m, phthalimido) ; 6,66 (1H, d, H<sub>7</sub>) ; 6,61 (1H, d, H<sub>8</sub>) ; 6,09 (1H, d, H<sub>1</sub>) ; 6,00 (1H, dd, H<sub>2</sub>) ; 4,61 (1H, large s, H<sub>4a</sub>) ; 4,14 (1H, large t, H<sub>3</sub>) ; 4,12 (1H, d, H<sub>9α</sub>) ; 3,83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,80 (1H, d, H<sub>9β</sub>) ; 3,66 (2H, t, H<sub>6'</sub>) ; 3,35 (1H, large t, H<sub>11α</sub>) ; 3,16 (1H, large d, H<sub>11β</sub>) ; 2,68 (1H, dm, H<sub>4α</sub>) ; 2,52-2,39 (2H, m, H<sub>1'</sub>) ; 2,10-1,96 (2H, m, H<sub>12α</sub>, H<sub>4β</sub>) ; 1,72-1,60 (2H, m, H<sub>5'</sub>) ; 1,54-1,41 (3H, m, H<sub>2'</sub>, H<sub>12β</sub>) ; 1,38-1,29 (4H, m, H<sub>4'</sub>, H<sub>3'</sub>).

**Préparation 4** : N-oxyde de 10-N-deméthyl-10-N-(4'-phthalimidobutyl)-galanthamine

On ajoute 116 mg (0,67 mmole, 1,1 éq) d'acide métachloroperbenzoïque à 70 % à une solution de 203 mg (0,43 mmole) de 10-N-deméthyl-10-N-(4'-phthalimidobutyl)-galanthamine dans 10 ml de dichloro-méthane anhydride. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère inerte pendant 2 heures et demie. Le solvant est évaporé sous vide et le résidu purifié par flash chromatographie sur gel de silice en utilisant un mélange de dichlorométhane/méthanol (80/20) comme éluant pour fournir le produit pur sous la forme d'une mousse blanche (86 %).

RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz-CD<sub>3</sub>OD) : 7,82-7,70 (4H, m, phthalimido) ; 6,80-6,55 (2H, s, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>) ; 6,08 (2H, s, H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>) ; 4,84 (1H, large d, H<sub>9α</sub>) ; 4,69 (1H, large s, H<sub>4a</sub>) ; 4,41 (1H, d, H<sub>9β</sub>) ; 4,18 (1H, t, H<sub>3</sub>) ; 4,11-3,89 (1H, m, H<sub>11α</sub>) ; 3,85-3,78 (1H, m, H<sub>11β</sub>) ; 3,82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,64 (2H, t, H<sub>4'</sub>) ; 3,15-3,05 (2H, m, H<sub>1'</sub>) ; 2,71 (1H, dm, H<sub>4α</sub>) ; 2,05 (1H, ddd, H<sub>4β</sub>) ; 1,97-1,83 (2H, m, H<sub>12</sub>) ; 1,75-1,63 (4H, m, H<sub>2'</sub>, H<sub>3'</sub>).

**Préparation 5** : 10-N-deméthyl-10-N-(8'-phthalimidooctyl)-galanthamine

La réaction est conduite selon la méthode décrite dans l'exemple de préparation 2, en utilisant du N-(8-bromooctyl)-phthalimide à la place du N-(4-bromobutyl)-phthalimide (rendement = 82 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 7,84 (2H, m, H<sub>ar</sub> méta) ; 7,71 (2H, m, H<sub>ar</sub> ortho) ; 6,66 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>7</sub>) ; 6,61 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>8</sub>) ; 6,08 (1H, d, J = 10 Hz ; H<sub>1</sub>) ; 6,00 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10 Hz, J<sub>2</sub> = 4,5 Hz, H<sub>2</sub>) ; 4,61 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,14 (1H, t large, H<sub>3</sub>) ; 4,13 (1H, d, J = 15 Hz, H<sub>9α</sub>) ; 3,83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,80 (1H, d, J = 15 Hz, H<sub>9β</sub>) ; 3,66 (2H, t, J = 7 Hz, H<sub>8'</sub>) ; 3,35 (1H, t large, J<sub>1</sub> = 15 Hz, J<sub>2</sub> = 13 Hz, H<sub>11α</sub>) ; 3,17 (1H, d large, J = 15 Hz, H<sub>11β</sub>) ; 2,68 (1H, dm, J = 15,5 Hz, H<sub>4α</sub>) ; 2,46 (2H, m, H<sub>1'</sub>) ; 2,40 (1H, s large, OH) ; 2,08-1,97 (2H, m, H<sub>12α</sub>, H<sub>4β</sub>) ; 1,65 (2H, m, H<sub>7'</sub>) ;

1,54-1,43 (3H, m, H<sub>12β</sub>, H<sub>2'</sub>) ; 1,31 (4H, s large, H<sub>6'</sub>, H<sub>3'</sub>) ; 1,26 (4H, m, H<sub>4'</sub>, H<sub>5'</sub>).

**Préparation 6** : 10-N-deméthyl-10-N-(10'-phthalimidodécyl)-galanthamine

La réaction est conduite selon la méthode décrite dans l'exemple de préparation 2, en utilisant du N-(10-bromodécyl)-phthalimide à la place du N-(4-bromobutyl)-phthalimide (rendement = 84 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 7,82 (2H, m, H<sub>ar</sub> méta) ; 7,70 (2H, m, H<sub>ar</sub> ortho) ; 6,66 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>7</sub>) ; 6,61 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>8</sub>) ; 6,09 (1H, d, J = 10 Hz, H<sub>1</sub>) ; 5,99 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, H<sub>2</sub>) ; 4,61 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,14 (1H, t large, H<sub>3</sub>) ; 4,13 (1H, d, J = 15 Hz, H<sub>9α</sub>) ; 3,82 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,81 (1H, d, J = 15 Hz, H<sub>9β</sub>) ; 3,66 (2H, t, J = 7 Hz, H<sub>10'</sub>) ; 3,35 (1H, t large, J<sub>1</sub> = 15 Hz, J<sub>2</sub> = 13 Hz, H<sub>11α</sub>) ; 3,17 (1H, d large, J = 15 Hz, H<sub>11β</sub>) ; 2,67 (1H, dm, J = 14 Hz, H<sub>4α</sub>) ; 2,47 (2H, m, H<sub>1'</sub>) ; 2,09-1,97 (2H, m, H<sub>12α</sub>, H<sub>4β</sub>) ; 1,66 (2H, m, H<sub>9'</sub>) ; 1,54-1,46 (3H, m, H<sub>12β</sub>, H<sub>2'</sub>) ; 1,31 (2H, s large, H<sub>8'</sub>) ; 1,25 (10H, s large, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>7'</sub>).

**Préparation 7** : 10-N-deméthyl-10-N-(12'-phthalimidododécyl)-galanthamine

La réaction est conduite selon la méthode décrite dans l'exemple de préparation 2, en utilisant du N-(12-bromododécyl)-phthalimide à la place du N-(4-bromobutyl)-phthalimide (rendement = 81 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 7,84 (2H, m, H<sub>ar</sub> méta) ; 7,70 (2H, m, H<sub>ar</sub> ortho) ; 6,66 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>7</sub>) ; 6,61 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>8</sub>) ; 6,09 (1H, d, J = 10 Hz, H<sub>1</sub>) ; 6,00 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, H<sub>2</sub>) ; 4,61 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,14 (1H, t large, H<sub>3</sub>) ; 4,13 (1H, d, J = 15 Hz, H<sub>9α</sub>) ; 3,83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,82 (1H, d, J = 15 Hz, H<sub>9β</sub>) ; 3,67 (2H, t, J = 7 Hz, H<sub>12'</sub>) ; 3,36 (1H, t large, J<sub>1</sub> = 15 Hz, J<sub>2</sub> = 13 Hz, H<sub>11α</sub>) ; 3,18 (1H, d large, J = 15 Hz, H<sub>11β</sub>) ; 2,68 (1H, dm, J = 15,5 Hz, H<sub>4α</sub>) ; 2,46 (3H, m, OH, H<sub>1'</sub>) ; 2,05-1,96 (2H, m, H<sub>12α</sub>, H<sub>4β</sub>) ; 1,66 (2H, m, H<sub>11'</sub>) ; 1,54-1,45 (3H, m, H<sub>12β</sub>, H<sub>2'</sub>) ; 1,31 (2H, m, H<sub>10'</sub>) ; 1,24 (14H, s large, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>7'</sub>, H<sub>8'</sub>, H<sub>9'</sub>).

**Préparation 8** : 6-O-deméthylgalanthamine

On additionne 8 ml (7,96 mmoles, 4,5 éq) de L-sélectride 1M dans le tétrahydrofurane à une solution de 507 mg (1,77 mmoles) de galanthamine dans 20 ml de tétrahydrofurane. On chauffe le mélange à 67° C sous argon, pendant 20 heures. On

refroidit le milieu réactionnel à 0° C, on le dilue avec 25 ml d'acétate d'éthyle, puis on ajoute lentement 25 ml d'eau. On sépare la phase aqueuse de la phase organique et on la concentre sous vide. On purifie le produit brut par flash chromatographie sur gel de silice avec un mélange dichlorométhane / méthanol / ammoniacque (90:9:1) pour obtenir un  
5 solide beige qui, après recristallisation dans l'acétone, fournit la 6-O-déméthylgalanthamine (rendement = 95 %).

RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz-CD<sub>3</sub>OD) : 8,06 (1H, s, H<sub>9</sub>) ; 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz, H<sub>8</sub>) ; 6,43 (1H, d, J = 8,5 Hz, H<sub>7</sub>) ; 6,01 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, H<sub>2</sub>) ; 5,78 (1H, d, J = 10 Hz, H<sub>1</sub>) ; 4,53 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,15-4,05 (2H, m, H<sub>3</sub>,  
10 H<sub>11α</sub>) ; 3,81 (1H, dm, J = 16 Hz, H<sub>11β</sub>) ; 3,57 (3H, s, NCH<sub>3</sub>) ; 2,56 (1H, dm, J = 15,5 Hz, H<sub>4α</sub>) ; 2,18-2,06 (3H, m, H<sub>4β</sub>, H<sub>12</sub>).

**Préparation 9** : 6-O-déméthyl-6-O-(4'-phthalimidobutyl)-galanthamine

Une solution de 79 mg (0,29 mmole) de 6-O-déméthylgalanthamine et de 94 mg (0,29 mmole) de carbonate de césium dans 3 ml de diméthylformamide distillé est agitée  
15 à température ambiante pendant 30 minutes. 90 mg (0,32 mmole, 1,1 éq) de N-(4-bromobutyl)-phthalimide sont ensuite additionnés et le mélange est chauffé au reflux pendant 2 heures. Après évaporation du solvant sous vide, le résidu est repris par 3 x 20 ml de dichlorométhane et lavé avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium,  
20 filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur couche épaisse avec comme mélange d'élution : dichlorométhane 90 / méthanol 10 / ammoniacque vapeurs (rendement = 70 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 7,89 (2H, m, H<sub>ar</sub> ortho) ; 7,77 (2H, m, H<sub>ar</sub> méta) ; 6,64 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>7</sub>) ; 6,58 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>8</sub>) ; 6,05 (1H, d, J = 10 Hz, H<sub>1</sub>) ; 6,02 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10 Hz, J<sub>2</sub> = 4,5 Hz, H<sub>2</sub>) ; 4,57 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,11 (1H, t large, J = 4,5 Hz, H<sub>3</sub>) ; 4,10 (1H, d, J = 15 Hz, H<sub>9α</sub>) ; 3,95 (2H, m, H<sub>4'</sub>) ; 3,69 (1H, d, J = 15 Hz, H<sub>9β</sub>) ; 3,68 (2H, t, J = 7 Hz, H<sub>1'</sub>) ; 3,28 (1H, t large, J<sub>1</sub> = 14 Hz, H<sub>11α</sub>) ; 3,06 (1H, d large, J = 14 Hz, H<sub>11β</sub>) ; 2,68 (1H, dm, J = 16 Hz, H<sub>4α</sub>) ; 2,42 (3H, s, NCH<sub>3</sub>) ; 2,11 (1H, dm, J = 15 Hz, H<sub>12α</sub>) ; 1,99 (1H, ddd, J = 15 Hz, H<sub>4β</sub>) ; 1,89-1,72 (3H, m, H<sub>2'</sub>, H<sub>12β</sub>) ; 1,63 (2H, m, H<sub>3'</sub>).  
30

**Préparation 10** : 6-O-déméthyl-6-O-(8'-phthalimidooctyl)-galanthamine

En travaillant de la même manière que dans la préparation 9 mais en utilisant la N-(8-bromooctyl)phthalimide à la place de la N-(4-bromobutyl)phthalimide, on obtient le produit recherché (rendement = 45 %).

- 5 RMN-<sup>1</sup>H (200 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 7,83 (2H, m, H<sub>ar</sub> ortho) ; 7,71 (2H, m, H<sub>ar</sub> méta) ; 6,65 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>7</sub>) ; 6,58 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>8</sub>) ; 6,05 (1H, d, J = 10,25 Hz, H<sub>1</sub>) ; 5,98 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10,25 Hz, J<sub>2</sub> = 4,5 Hz, H<sub>2</sub>) ; 4,59 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,12 (1H, t large, H<sub>3</sub>) ; 4,08 (1H, d, J = 15 Hz, H<sub>9α</sub>) ; 4,02 (2H, m, H<sub>8'</sub>) ; 3,67 (1H, d, J = 16 Hz, H<sub>9β</sub>) ; 3,66 (2H, t, J = 6,5 Hz, H<sub>1'</sub>) ;
- 10 3,28 (1H, t large, J<sub>1</sub> = 14 Hz, J<sub>2</sub> = 13 Hz, H<sub>11α</sub>) ; 3,04 (1H, m, J = 14 Hz, H<sub>11β</sub>) ; 2,83 (1H, s large, OH) ; 2,68 (1H, dm, J = 16 Hz, H<sub>4α</sub>) ; 2,39 (3H, s, NCH<sub>3</sub>) ; 2,11 (1H, dm, J = 13,5 Hz, H<sub>12α</sub>) ; 1,99 (1H, ddd, J = 16 Hz, H<sub>4β</sub>) ; 1,75-1,53 (5H, m, H<sub>7'</sub>, H<sub>2'</sub>, H<sub>12β</sub>) ; 1,33 (8H, s large, H<sub>3'</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>4'</sub>, H<sub>5'</sub>).

**Préparation 11** : 6-O-déméthyl-6-O-(10'-phthalimidodécyl)-galanthamine

- 15 En travaillant de la même manière que dans la préparation 9 mais en utilisant la N-(10-bromodécyl)phthalimide à la place de la N-(4-bromobutyl)phthalimide, on obtient le produit recherché (rendement = 48 %).

- RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 7,84 (2H, m, H<sub>ar</sub> méta) ; 7,71 (2H, m, H<sub>ar</sub> orto) ; 6,65 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>7</sub>) ; 6,60 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>8</sub>) ; 6,05 (1H, d, J = 10 Hz, H<sub>1</sub>) ; 6,00 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10,25 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, H<sub>2</sub>) ; 4,58 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,13 (1H, t large, H<sub>3</sub>) ; 4,12 (1H, d, J = 15,5 Hz, H<sub>9α</sub>) ; 4,01 (2H, t, J = 6,5 Hz, H<sub>10'</sub>) ; 3,67 (1H, d, J = 15,5 Hz, H<sub>9β</sub>) ; 3,65 (2H, t, J = 7 Hz, H<sub>1'</sub>) ; 3,27 (1H, t large, J<sub>1</sub> = 14,5 Hz, J<sub>2</sub> = 13 Hz, H<sub>11α</sub>) ; 3,16 (1H, d large, J = 14,5 Hz, H<sub>11β</sub>) ; 2,66 (1H, dm, J = 16 Hz, H<sub>4α</sub>) ; 2,44 (1H, s, OH) ;
- 25 2,36 (3H, s, NCH<sub>3</sub>) ; 2,07 (1H, dm, J = 13 Hz, H<sub>12α</sub>) ; 1,99 (1H, dm, J = 16 Hz, H<sub>4β</sub>) ; 1,74-1,53 (5H, m, H<sub>2'</sub>, H<sub>9'</sub>, H<sub>12β</sub>) ; 1,31 (12H, s large, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>7'</sub>, H<sub>8'</sub>).

**Préparation 12** : 6-O-déméthyl-6-O-(12'-phthalimidododécyl)-galanthamine

- En travaillant de la même manière que dans la préparation 9 mais en utilisant la N-(12-bromododécyl)phthalimide à la place de la N-(4-bromobutyl)phthalimide, on obtient le produit recherché (rendement 67 %).
- 30



RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 7,85 (2H, m, H<sub>ar</sub> méta) ; 7,70 (2H, m, H<sub>ar</sub> orto) ; 6,66 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>7</sub>) ; 6,59 (1H, d, J = 8 Hz, H<sub>8</sub>) ; 6,07 (1H, d, J = 10 Hz, H<sub>1</sub>) ; 5,99 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10 Hz, J<sub>2</sub> = 4,5 Hz, H<sub>2</sub>) ; 4,60 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,14 (1H, t large, H<sub>3</sub>) ; 4,13 (1H, d, J = 15 Hz, H<sub>9α</sub>) ; 4,03 (2H, t, J = 7 Hz, H<sub>12'</sub>) ; 3,69 (1H, d, J = 15 Hz, H<sub>9β</sub>) ; 3,66 (2H, t, J = 7 Hz, H<sub>1'</sub>) ; 3,29 (1H, t large, J<sub>1</sub> = 15 Hz, J<sub>2</sub> = 13 Hz, H<sub>11α</sub>) ; 3,18 (1H, d large, J = 15 Hz, H<sub>11β</sub>) ; 2,67 (1H, dm, J = 16 Hz, H<sub>4α</sub>) ; 2,46 (1H, s, OH) ; 2,38 (3H, s, NCH<sub>3</sub>) ; 2,09 (1H, dm, J = 14 Hz, H<sub>12α</sub>) ; 1,96 (1H, dm, J = 16 Hz, H<sub>4β</sub>) ; 1,76-1,55 (5H, m, H<sub>2'</sub>, H<sub>11'</sub>, H<sub>12β</sub>) ; 1,35 (16H, s large, H<sub>3'</sub>, H<sub>4'</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>7'</sub>, H<sub>8'</sub>, H<sub>9'</sub>, H<sub>10'</sub>).

**Préparation 13 : 10-N-déméthyl-10-N-(6'-aminohexyl)-galanthamine**

A une solution de 1,67 g (3,32 mmoles) de 10-N-déméthyl-10-N-(6'-phthalimido-hexyl)-galanthamine dans 50 ml d'éthanol 95° C sont ajoutés goutte à goutte 323 µl (2 éq, 6,64 mmoles) d'hydrazine hydratée. Le mélange est agité et porté au reflux pendant 18 heures. Une solution d'acide chlorhydrique 5N est additionnée jusqu'à pH 1. Le précipité blanc formé est éliminé par filtration, puis le filtrat est concentré. Le résidu est ensuite dissous dans 60 ml d'éthanol / eau (2 : 1) et du carbonate de sodium est additionné jusqu'à pH 10. La solution est extraite par 5 x 50 ml de dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le résidu est purifié par flash chromatographie avec un mélange dichlorométhane / méthanol / ammoniac (88 : 10 : 2) pour donner un solide blanc (rendement 75 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 6,66 (1H, d, J = 8,25 Hz, H<sub>7</sub>) ; 6,61 (1H, d, J = 8,25 Hz, H<sub>8</sub>) ; 6,09 (1H, d, J = 10,25 Hz, H<sub>1</sub>) ; 5,99 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10,25 Hz, J<sub>2</sub> = 4,75 Hz, H<sub>2</sub>) ; 4,61 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,14 (1H, t large, J = 4,75 Hz, H<sub>3</sub>) ; 4,13 (1H, d, J = 15,5 Hz, H<sub>9α</sub>) ; 3,83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,81 (1H, d, J = 15,5 Hz, H<sub>9β</sub>) ; 3,35 (1H, t large, J = 13 Hz, H<sub>11α</sub>) ; 3,17 (1H, d large, J = 15 Hz, H<sub>11β</sub>) ; 2,68 (1H, dm, J = 16 Hz, H<sub>4α</sub>) ; 2,66 (2H, t, J = 7 Hz, H<sub>6'</sub>) ; 2,55-2,40 (2H, m, H<sub>1'</sub>) ; 2,09-2,04 (1H, m, H<sub>12α</sub>) ; 2,01 (1H, m, H<sub>12α</sub>) ; 2,01 (1H, ddd, J<sub>1</sub> = 16 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, J<sub>3</sub> = 2,5 Hz, H<sub>4β</sub>) ; 1,77 (3H, s large, NH<sub>2</sub>, OH) ; 1,55-1,37 (5H, m, H<sub>12β</sub>, H<sub>2'</sub>, H<sub>5'</sub>) ; 1,35-1,23 (4H, m, H<sub>4'</sub>, H<sub>3'</sub>).



**Préparation 14** : 10-N-deméthyl-10-N-(6'-pyrrolohexyl)-galanthamine

198 mg (2,40 mmoles, 12 éq) d'acétate de sodium sont additionnés à une solution de 75 mg (0,20 mmole) de 10-N-deméthyl-10-N-(6'-aminohexyl)-galanthamine dans 1,5 ml d'acide acétique (pH réaction = 7). Le mélange est chauffé à 70° C sous argon pendant 10 minutes puis 29 µl (0,22 mmole, 1,1 éq) de 2,5-diméthoxy-tétrahydrofuranne sont ajoutés. Au bout de 3 heures, 10 ml d'eau sont additionnés (pH 5) puis de petites quantités de carbonate de sodium pour ramener la solution à pH 9. La phase aqueuse est ensuite extraite avec 3 x 30 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée. Le résidu est séparé par chromatographie sur couche épaisse avec un mélange dichlorométhane / méthanol / ammoniacque (90 : 10 : vapeurs) pour donner le composé sous forme d'une huile incolore (rendement = 79 %).

RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 6,67 (1H, d, J = 8,25 Hz, H<sub>7</sub>) ; 6,64 (2H, t, J = 2 Hz, H<sub>8'</sub>, H<sub>11'</sub>) ; 6,61 (1H, d, J = 8,25 Hz, H<sub>8</sub>) ; 6,14 (2H, t, J = 2 Hz, H<sub>9'</sub>, H<sub>10'</sub>) ; 6,09 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10,5 Hz, J<sub>2</sub> = 1 Hz, H<sub>1</sub>) ; 6,00 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10,5 Hz, J<sub>2</sub> = 4,5 Hz, H<sub>2</sub>) ; 4,61 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,15 (1H, t large, J = 4,5 Hz, H<sub>3</sub>) ; 4,14 (1H, d, J = 15,5 Hz, H<sub>9α</sub>) ; 3,86 (2H, t, J = 7 Hz, H<sub>6'</sub>) ; 3,84 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,81 (1H, d, J = 15,5 Hz, H<sub>9β</sub>) ; 3,37 (1H, t large, J<sub>1</sub> = 15 Hz, J<sub>2</sub> = 13 Hz, H<sub>11α</sub>) ; 3,16 (1H, dt, J<sub>1</sub> = 15 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, J<sub>3</sub> = 3 Hz, H<sub>11β</sub>) ; 2,73-2,65 (2H, m, H<sub>4α</sub>, OH) ; 2,56-2,38 (2H, m, H<sub>1'</sub>) ; 2,10-2,05 (1H, m, H<sub>12α</sub>) ; 2,01 (1H, ddd, J<sub>1</sub> = 16 Hz, J<sub>2</sub> = 5,5 Hz, J<sub>3</sub> = 2,5 Hz, H<sub>4β</sub>) ; 1,75 (2H, m, H<sub>5'</sub>) ; 1,55-1,42 (3H, m, H<sub>12β</sub>, H<sub>2'</sub>) ; 1,32-1,27 (4H, m, H<sub>4'</sub>, H<sub>3'</sub>).

**Exemple 1** : méthanesulfonate de galanthaminium

On ajoute 87 mg (0,49 mmole, 1,3 éq) de N-bromosuccinimide à une solution de 127 mg (0,44 mmole) de galanthamine, dans 5 ml de tétrachlorure de carbone. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère inerte pendant 21 heures. On extrait alors par du dichlorométhane (3 x 30 ml) et par une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous vide. Le produit brut ainsi obtenu est repris avec 5 ml de tétrahydrofuranne et 76 µl d'acide méthanesulfonique. Le mélange est agité à température ambiante, sous atmosphère inerte, pendant une heure. Après évaporation du solvant, le produit brut est lavé avec de l'acétate d'éthyle, puis purifié sur plaque préparative avec un

mélange de dichlorométhane/méthanol (80/20) comme éluant pour obtenir le composé souhaité sous sa forme méthanesulfonate (rendement = 64 %).

RMN-<sup>1</sup>H (250 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 8,67 (1H, s, H<sub>9</sub>) ; 7,51 (1H, d, H<sub>7</sub>) ; 7,05 (1H, d, H<sub>8</sub>) ; 6,21 (1H, dd, H<sub>2</sub>) ; 5,71 (1H, d, H<sub>1</sub>) ; 4,87 (1H, large s, H<sub>4a</sub>) ; 4,54 (1H, dd, H<sub>3</sub>) ; 4,30-4,10 (2H, m, H<sub>11</sub>) ; 4,02 (3H, s, NCH<sub>3</sub>) ; 3,88 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 2,85 (1H, m, H<sub>4α</sub>) ; 2,30-2,10 (3H, m, H<sub>4β</sub>, H<sub>12</sub>).

**Exemple 2 :** trifluoroacétate de 10-N-deméthyl-10-N-(4'-phthalimidobutyl)-galanthaminium

On ajoute 308 µl (2,2 mmoles, 6 éq) d'anhydride trifluoroacétique fraîchement distillé à une solution à 0° C de 178 mg (0,36 mmole) de N-oxyde de 10-N-deméthyl-10-N-(4'-phthalimidobutyl)galanthamine dans 10 ml de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à 0° C sous argon, puis on le laisse revenir à température ambiante. Le solvant est évaporé sous vide, puis le produit brut est purifié par chromatographie sur couche épaisse avec un mélange méthanol / dichlorométhane / ammoniac (5/95/vapeur) comme éluant pour obtenir 79 mg du composé Ib : 10-N-deméthyl-10-N-(4'-phthalimidobutyl)-9-hydroxy-galanthamine. Après purification, ledit composé Ib est transformé en composé Ia correspondant, en présence d'acide trifluoroacétique (rendement = 44 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 8,77 (1H, s, H<sub>9</sub>) ; 7,85-7,72 (4H, m, phthalimido) ; 7,59 (1H, d, H<sub>8</sub>) ; 7,02 (1H, d, H<sub>7</sub>) ; 6,14 (1H, dd, H<sub>2</sub>) ; 5,62 (1H, d, H<sub>1</sub>) ; 4,81 (1H, large s, H<sub>4a</sub>) ; 4,38 (1H, large t, H<sub>3</sub>) ; 4,27-4,05 (2H, m, H<sub>11</sub>) ; 3,98 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,77 (2H, large t, H<sub>4'</sub>) ; 2,78 (1H, dm, H<sub>4α</sub>) ; 2,26 (2H, large t, H<sub>1'</sub>) ; 2,22 (1H, m, H<sub>4β</sub>) ; 2,13 (1H, ddd, H<sub>12α</sub>) ; 2,00 (2H, m, H<sub>2'</sub>) ; 1,88-1,66 (3H, m, H<sub>3'</sub>, H<sub>12β</sub>).

**Exemple 3 :** trifluoroacétate de 10-N-deméthyl-10-N-(6'-phthalimidohexyl)-galanthaminium

La réaction est conduite selon la méthode décrite dans l'exemple 2, mais en utilisant le N-oxyde de 10-N-deméthyl-10-N-(6'-phthalimidohexyl)-galanthamine à la place du N-oxyde de 10-N-deméthyl-10-N-(4'-phthalimidobutyl)-galanthamine (rendement 58 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 8,95 (1H, s, H<sub>9</sub>) ; 7,88-7,78 (4H, m, phthalimido) ; 7,69 (1H, d, H<sub>8</sub>) ; 7,02 (1H, d, H<sub>7</sub>) ; 6,15 (1H, dd, H<sub>2</sub>) ; 5,60 (1H, d, H<sub>1</sub>) ; 4,78 (1H, large s, H<sub>4a</sub>) ; 4,25 (1H, large t, H<sub>3</sub>) ; 4,19-4,02 (2H, m, H<sub>11</sub>) ; 3,98 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,66 (2H, t, H<sub>6'</sub>) ; 2,77 (1H, dm, H<sub>4α</sub>) ; 2,25 (2H, m, H<sub>1'</sub>) ;

2,12 (1H, dm,  $H_{4\beta}$ ) ; 2,00-1,88 (2H, m,  $H_{5'}$ ) ; 1,78-1,63 (3H, m,  $H_{12\alpha}, H_{2'}$ ) ; 1,52-1,35 (5H, m,  $H_{3'}$ ,  $H_{4'}$ ,  $H_{12\beta}$ ).

**Exemple 4 :** bromhydrate de 10-N-déméthyl-10-N-(8'-phthalimidooctyl)-galanthaminium

5 **Exemple 4a :** synthèse indirecte

La réaction est conduite selon la méthode décrite dans l'exemple 2, mais en utilisant le N-oxyde de 10-N-déméthyl-10-N-(8'-phthalimidooctyl)galanthamine à la place du N-oxyde de 10-N-déméthyl-10-N-(4'-phthalimidobutyl)galanthamine.

**Exemple 4b :** synthèse directe

- 10 A une solution de 72 mg (0,14 mmole) de 10-N-déméthyl-10-N-(8'-phthalimidooctyl)-galanthamine dans 2 ml de tétrachlorure de carbone, 32 mg (0,18 mmole, 1,3 éq) de N-bromosuccinimide et une quantité catalytique (5 %) d'azodiisobutyronitrile sont ajoutés. Le mélange est agité à température ambiante, sous argon et à l'abri de la lumière pendant 24 heures. 40 ml de dichlorométhane sont additionnés puis le mélange est lavé
- 15 avec 20 ml d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium. La phase organique est récupérée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur couche épaisse avec comme mélange éluant : dichlorométhane 90 / méthanol 9,9 / acide bromhydrique 0,5 % 0,1 (rendement = 52 %).
- 20 RMN- $^1H$  (300 MHz- $CDCl_3$ ) : 10,09 (1H, s,  $H_9$ ) ; 8,03 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz,  $H_8$ ) ; 7,83 (2H, m,  $H_{ar}$  ortho) ; 7,71 (2H, m,  $H_{ar}$  méta) ; 6,91 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz,  $H_7$ ) ; 6,19 (1H, dd,  $J_1 = 10$  Hz,  $J_2 = 5$  Hz,  $H_2$ ) ; 5,81 (1H, d,  $J = 10$  Hz,  $H_1$ ) ; 4,78 (1H, s large,  $H_{4a}$ ) ; 4,45-4,33 (3H, m,  $H_{1'}$ ,  $H_{11\alpha}$ ) ; 4,23 (1H, s large,  $H_3$ ) ; 4,13 (1H, dm,  $J_1 = 17$  Hz,  $J_2 = 4$  Hz,  $H_{11\beta}$ ) ; 3,97 (3H, s,  $OCH_3$ ) ; 3,66 (2H, t,  $J = 7$  Hz,  $H_{10'}$ ) ; 2,75 (1H, dm,  $J = 16$  Hz,  $H_{4\alpha}$ ) ; 2,23 (2H, m,  $H_{12}$ ) ; 2,09 (H, dm,  $J_1 = 16$  Hz,  $J_2 = 5$  Hz,  $J_3 = 2$  Hz,  $H_{4\beta}$ ) ; 1,91 (2H, m,  $H_{2'}$ ) ; 1,65 (2H, m,  $H_9$ ) ; 1,41 (2H, m,  $H_{3'}$ ) ; 1,30-1,26 (10H, m,  $H_{4'}$ ,  $H_{5'}$ ,  $H_{6'}$ ,  $H_{7'}$ ,  $H_{8'}$ ).
- 25

**Exemple 5 :** bromhydrate de 10-N-déméthyl-10-N-(10'-phthalimidodécyl)-galanthaminium

**Exemple 5a :** synthèse indirecte

La réaction est conduite selon la méthode décrite dans l'exemple 2, mais en utilisant le  
5 N-oxyde de 10-N-déméthyl-10-N-(10'-phthalimidodécyl)galanthamine à la place du  
N-oxyde de 10-N-déméthyl-10-N-(4'-phthalimidobutyl)galanthamine.

**Exemple 5b :** synthèse directe

En travaillant de la même manière que dans l'exemple 4b mais en utilisant la  
10-N-déméthyl-10-N-(10'-phthalimidodécyl)-galanthamine à la place de la 10-N-  
10 déméthyl-10-N-(8'-phthalimidooctyl)-galanthamine, on obtient le composé recherché  
(rendement 45 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 10,17 (1H, s, H<sub>9</sub>) ; 8,06 (1H, d, J = 8,5 Hz, H<sub>8</sub>) ;  
7,83 (2H, m, H<sub>ar</sub> ortho) ; 7,71 (2H, m, H<sub>ar</sub> méta) ; 6,91 (1H, d, J = 8,5 Hz, H<sub>7</sub>) ;  
6,19 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, H<sub>2</sub>) ; 5,81 (1H, d, J = 10 Hz, H<sub>1</sub>) ;  
15 4,78 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,45-4,33 (3H, m, H<sub>1'</sub>, H<sub>11α</sub>) ; 4,23 (1H, s large, H<sub>3</sub>) ;  
4,13 (1H, dm, J<sub>1</sub> = 17 Hz, J<sub>2</sub> = 4 Hz, H<sub>11β</sub>) ; 3,97 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,66 (2H, t,  
J = 7 Hz, H<sub>10'</sub>) ; 2,75 (1H, dm, J = 16 Hz, H<sub>4α</sub>) ; 2,23 (2H, m, H<sub>12</sub>) ; 2,09 (H,  
dm, J<sub>1</sub> = 16 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, J<sub>3</sub> = 2 Hz, H<sub>4β</sub>) ; 1,91 (2H, m, H<sub>2'</sub>) ; 1,65 (2H, m,  
H<sub>9'</sub>) ; 1,41 (2H, m, H<sub>3'</sub>) ; 1,30-1,26 (10H, m, H<sub>4'</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>7'</sub>, H<sub>8'</sub>).

20 **Exemple 6 :** bromhydrate de 10-N-déméthyl-10-N-(12'-phthalimidododécyl)-galanthaminium

**Exemple 6a :** synthèse indirecte

La réaction est conduite selon la méthode décrite dans l'exemple 2, mais en utilisant le  
N-oxyde de 10-N-déméthyl-10-N-(12'-phthalimidododécyl)galanthamine à la place du  
25 N-oxyde de 10-N-déméthyl-10-N-(4'-phthalimidobutyl)galanthamine.

**Exemple 6b :** synthèse directe

A une solution de 73 mg (0,12 mmole) de 10-N-déméthyl-10-N-  
(12'-phthalimidododécyl)-galanthamine dans 5 ml d'éthanol absolu, 13 mg  
(0,16 mmole, 1,3 éq) d'acétate de sodium et 63 mg (0,25 mmole, 2 éq) d'iode sont  
30 additionnés. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant 1 heure. 3 ml d'une

solution de bisulfite de sodium à 10 % sont ajoutés goutte à goutte à température ambiante pour éliminer l'excès d'iode. Après évaporation de l'éthanol, le mélange est repris par 30 ml de dichlorométhane et lavé avec 50 ml d'eau. La phase organique est lavée successivement avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium et avec 50 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 0,5 %. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous vide. Le produit brut est chromatographié sur colonne de silice avec dichlorométhane 80 / éthanol 19 / acide bromhydrique 0,5 % 1 comme éluant (rendement = 28 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub>) : 10,03 (1H, s, H<sub>9</sub>) ; 8,03 (1H, d, J = 8,5 Hz ; H<sub>8</sub>) ; 7,83 (2H, m, H<sub>ar</sub> ortho) ; 7,71 (2H, m, H<sub>ar</sub> métha) ; 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz, H<sub>7</sub>) ; 6,18 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, H<sub>2</sub>) ; 5,86 (1H, d, J = 10 Hz, H<sub>1</sub>) ; 4,78 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,47-4,34 (3H, m, H<sub>1'</sub>, H<sub>11α</sub>) ; 4,22 (1H, s large, H<sub>3</sub>) ; 4,18 (1H, dm, J<sub>1</sub> = 17 Hz, J<sub>2</sub> = 4 Hz, H<sub>11β</sub>) ; 3,96 (3H, s, OCH<sub>3</sub>) ; 3,66 (2H, t, J = 7 Hz, H<sub>12'</sub>) ; 2,74 (1H, dm, J = 16 Hz, H<sub>4α</sub>) ; 2,39 (1H, s large, OH) ; 2,23 (2H, m, H<sub>12</sub>) ; 2,10 (H, dm, J<sub>1</sub> = 16 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, J<sub>3</sub> = 2 Hz, H<sub>4β</sub>) ; 1,91 (2H, m, H<sub>2'</sub>) ; 1,66 (2H, m, H<sub>11'</sub>) ; 1,40-1,30 (4H, m, H<sub>3'</sub>, H<sub>10'</sub>) ; 1,23 (12H, s large, H<sub>4'</sub>, H<sub>5'</sub>, H<sub>6'</sub>, H<sub>7'</sub>, H<sub>8'</sub>, H<sub>9'</sub>).

**Exemple 7 :** bromhydrate de 6-O-deméthyl-6-O-(8'-phthalimidooctyl)-galanthaminium

A une solution de 64 mg (0,12 mmole) de 6-O-deméthyl-6-O-(8'-phthalimidooctyl)-galanthamine dans 4 ml d'éthanol absolu, 13 mg (0,16 mmole, 1,3 éq) d'acétate de sodium et 62 mg (0,24 mmole, 2 éq) d'iode sont additionnés. Le mélange est chauffé au reflux sous argon pendant 1 heure. 1 ml d'une solution de bisulfite de sodium à 10 % est ajouté goutte à goutte à température ambiante, pour éliminer l'excès d'iode. Après évaporation de l'éthanol, le mélange est repris par 60 ml de dichlorométhane et lavé avec 50 ml d'eau. La phase organique est lavée successivement avec 50 ml d'une solution aqueuse saturée en carbonate de sodium et avec 50 ml d'une solution d'acide bromhydrique à 0,5 %. La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous vide. Le produit brut est chromatographié sur colonne de silice avec dichlorométhane 90 / éthanol 9,9 / acide bromhydrique 0,5 % 0,1 comme éluant (rendement = 57 %).

RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz-CDCl<sub>3</sub> + 2 gouttes CD<sub>3</sub>OD) : 9,40 (1H, s, H<sub>9</sub>) ; 7,84 (2H, m, H<sub>ar</sub> ortho) ; 7,77 (1H, d, J = 9 Hz, H<sub>8</sub>) ; 7,73 (2H, m, H<sub>ar</sub> méta) ; 6,96 (1H, d, J = 9 Hz, H<sub>7</sub>) ; 6,16 (1H, dd, J<sub>1</sub> = 10 Hz, J<sub>2</sub> = 5 Hz, H<sub>2</sub>) ; 5,79 (1H, d, J = 10 Hz, H<sub>1</sub>) ; 4,77 (1H, s large, H<sub>4a</sub>) ; 4,32 (1H, t large, J<sub>1</sub> = 17 Hz,



$J_2 = 13$  Hz,  $H_{11\alpha}$ ) ; 4,22 (1H, t large,  $J = 5$  Hz,  $H_3$ ) ; 4,15-4,09 (3H, m,  $H_1'$ ,  $H_{11\beta}$ ) ; 4,02 (3H, s,  $NCH_3$ ) ; 3,68 (2H, t,  $J = 7$  Hz,  $H_8'$ ) ; 2,76 (1H, dm,  $J = 16$  Hz,  $H_{4\alpha}$ ) ; 2,30 (1H, tm,  $J_1 = 15$  Hz,  $J_2 = 13$  Hz,  $J_3 = 3$  Hz,  $H_{12\alpha}$ ) ; 2,16 (1H, dm,  $J = 15$  Hz,  $H_{12\beta}$ ) ; 2,10 (1H, dm,  $J_1 = 16$  Hz,  $J_2 = 5,5$  Hz,  $J_3 = 2$  Hz,  $H_{4\beta}$ ) ; 1,83 (2H, m,  $J = 7$  Hz,  $H_2'$ ) ; 1,68 (2H, m,  $H_7'$ ) ; 1,43 (2H, m,  $H_3'$ ) ; 1,36 (6H, s large,  $H_4'$ ,  $H_5'$ ,  $H_6'$ ).

**Exemple 8 :** bromhydrate de 6-O-déméthyl-6-O-(4'-phthalimidobutyl)-galanthaminium

En travaillant de la même manière que dans l'exemple 7 mais en utilisant 6-O-déméthyl-6-O-(4'-phthalimidobutyl)-galanthamine à la place de la 6-O-déméthyl-6-O-(8'-phthalimidooctyl)-galanthamine, on obtient le produit recherché (rendement 55 %).

RMN- $^1H$  (300 MHz- $CDCl_3$  + 2 gouttes  $CD_3OD$ ) : 9,40 (1H, s,  $H_9$ ) ; 7,86 (2H, m,  $H_{ar}$  ortho) ; 7,77 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz,  $H_8$ ) ; 7,73 (2H, m,  $H_{ar}$  méta) ; 6,97 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz,  $H_7$ ) ; 6,19 (1H, dd,  $J_1 = 10$  Hz,  $J_2 = 5$  Hz,  $H_2$ ) ; 5,78 (1H, d,  $J = 10$  Hz,  $H_1$ ) ; 4,77 (1H, s large,  $H_{4a}$ ) ; 4,28 (1H, t large,  $J_1 = 16,5$  Hz,  $J_2 = 13$  Hz,  $H_{11\alpha}$ ) ; 4,22 (1H, t large,  $J = 5$  Hz,  $H_3$ ) ; 4,14-3,96 (3H, m,  $H_1'$ ,  $H_{11\beta}$ ) ; 4,00 (3H, s,  $NCH_3$ ) ; 3,76 (2H, t,  $J = 7$  Hz,  $H_4'$ ) ; 2,75 (1H, dm,  $J = 16$  Hz,  $H_{4\alpha}$ ) ; 2,29 (1H, dm,  $J = 15$  Hz,  $H_{12\alpha}$ ) ; 2,14 (1H, dm,  $J = 15$  Hz,  $H_{12\beta}$ ) ; 2,07 (1H, dm,  $J = 16$  Hz,  $H_{4\beta}$ ) ; 1,88 (4H, m,  $H_2'$ ,  $H_3'$ ).

**Exemple 9 :** bromhydrate de 6-O-déméthyl-6-O-(10'-phthalimidodécyl)-galanthaminium

En travaillant de la même manière que dans l'exemple 7 mais en utilisant 6-O-déméthyl-6-O-(10'-phthalimidodécyl)-galanthamine à la place de la 6-O-déméthyl-6-O-(8'-phthalimidooctyl)-galanthamine, on obtient le produit recherché (rendement 56 %).

RMN- $^1H$  (300 MHz- $CDCl_3$  + 2 gouttes  $CD_3OD$ ) : 9,44 (1H, s,  $H_9$ ) ; 7,84 (2H, m,  $H_{ar}$  ortho) ; 7,78 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz,  $H_8$ ) ; 7,72 (2H, m,  $H_{ar}$  méta) ; 6,95 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz,  $H_7$ ) ; 6,17 (1H, dd,  $J_1 = 10$  Hz,  $J_2 = 5$  Hz,  $H_2$ ) ; 5,80 (1H, d,  $J = 10$  Hz,  $H_1$ ) ; 4,77 (1H, s large,  $H_{4a}$ ) ; 4,33 (1H, t large,  $J_1 = 17$  Hz,  $J_2 = 13$  Hz,  $H_{11\alpha}$ ) ; 4,22 (1H, t large,  $J = 5$  Hz,  $H_3$ ) ; 4,15-4,12 (3H, m,  $H_1'$ ,  $H_{11\beta}$ ) ; 4,03 (3H, s,  $NCH_3$ ) ; 3,67 (2H, t,  $J = 7$  Hz,  $H_{10}'$ ) ; 2,74 (1H, dm,  $J = 16$  Hz,  $H_{4\alpha}$ ) ; 2,30 (1H, tm,  $J_1 = 15$  Hz,  $J_2 = 12$  Hz,  $J_3 = 3$  Hz,  $H_{12\alpha}$ ) ;



2,16 (1H, dm,  $J = 15$  Hz,  $H_{12\beta}$ ) ; 2,10 (1H, dm,  $J_1 = 16$  Hz,  $J_2 = 5$  Hz,  $J_3 = 2$  Hz,  $H_{4\beta}$ ) ; 1,83 (2H, m,  $J = 7$  Hz,  $H_2'$ ) ; 1,67 (2H, m,  $H_9'$ ) ; 1,42 (2H, m,  $H_3'$ ) ; 1,30 (10H, s large,  $H_4'$ ,  $H_5'$ ,  $H_6'$ ,  $H_7'$ ,  $H_8'$ ).

**Exemple 10** : bromhydrate de 6-O-déméthyl-6-O-(12'-phthalimidododécyl)-  
5 galanthaminium

En travaillant de la même manière que dans l'exemple 7 mais en utilisant 6-O-déméthyl-6-O-(12'-phthalimidododécyl)-galanthamine à la place de la 6-O-déméthyl-6-O-(8'-phthalimidooctyl)-galanthamine, on obtient le produit recherché (rendement 58 %).

10 RMN- $^1\text{H}$  (250 MHz- $\text{CDCl}_3$  + 2 gouttes  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) : 9,46 (1H, s,  $H_9$ ) ; 7,85 (2H, m,  $H_{\text{ar ortho}}$ ) ; 7,76 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz,  $H_8$ ) ; 7,73 (2H, m,  $H_{\text{ar méta}}$ ) ; 6,95 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz,  $H_7$ ) ; 6,18 (1H, dd,  $J_1 = 10$  Hz,  $J_2 = 4,5$  Hz,  $H_2$ ) ; 5,78 (1H, d,  $J = 10$  Hz,  $H_1$ ) ; 4,75 (1H, s large,  $H_{4a}$ ) ; 4,31 (1H, t large,  $J_1 = 17$  Hz,  $J_2 = 13$  Hz,  $H_{11\alpha}$ ) ; 4,22 (1H, t large,  $J = 4,5$  Hz,  $H_3$ ) ; 4,18-4,07 (3H, m,  $H_1'$ ,  
15  $H_{11\beta}$ ) ; 4,03 (3H, s,  $\text{NCH}_3$ ) ; 3,68 (2H, t,  $J = 7$  Hz,  $H_{12}'$ ) ; 2,76 (1H, dm,  $J = 16$  Hz,  $H_{4\alpha}$ ) ; 2,68 (1H, m,  $H_{12\alpha}$ ) ; 2,28 (1H, dm,  $J = 15$  Hz,  $H_{12\beta}$ ) ; 2,10 (1H, dm,  $J = 16$  Hz,  $H_{4\beta}$ ) ; 1,85 (2H, m,  $J = 7$  Hz,  $H_2'$ ) ; 1,68 (2H, m,  $H_{11}'$ ) ; 1,31 (16H, s large,  $H_3'$ ,  $H_4'$ ,  $H_5'$ ,  $H_6'$ ,  $H_7'$ ,  $H_8'$ ,  $H_9'$ ,  $H_{10}'$ ).

**Exemple 11** : bromhydrate de 10-N-déméthyl-10-N-(6'-pyrrolohexyl)-  
20 galanthaminium

La réaction est conduite selon la méthode décrite dans l'exemple 1, mais en utilisant la 10-N-déméthyl-10-N-(6'-pyrrolohexyl)galanthamine à la place de la galanthamine (rendement 58 %).

RMN- $^1\text{H}$  (300 MHz- $\text{CDCl}_3$ ) : 8,88 (1H, s,  $H_9$ ) ; 8,86 (1H, s large, NH) ;  
25 7,59 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz,  $H_8$ ) ; 7,23 (2H, t,  $J = 2$  Hz,  $H_8'$  et  $H_{11}'$ ) ; 7,14 (2H, t large,  $J = 2$  Hz,  $H_9'$ ,  $H_{10}'$ ) ; 7,00 (1H, d,  $J = 8,5$  Hz,  $H_7$ ) ; 6,13 (1H, dd,  $J_1 = 10$  Hz,  $J_2 = 5$  Hz,  $H_2$ ) ; 5,58 (1H, d,  $J = 10$  Hz,  $H_1$ ) ; 4,80 (1H, s large,  $H_{4a}$ ) ; 4,32-4,23 (2H, m,  $H_1'$ ) ; 4,15 (1H, t large,  $J = 5$  Hz,  $H_3$ ) ; 4,12-4,00 (4H, m,  $H_{11}$ ,  $H_6'$ ) ; 3,99 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ) ; 2,74 (1H, dm,  $J = 16$  Hz,  $H_{4\alpha}$ ) ; 2,28-2,19 (2H, m,  $H_{12}$ ) ; 2,11 (1H, ddd,  $J_1 = 16$  Hz,  $J_2 = 5$  Hz,  $J_3 = 2$  Hz,  $H_{4\beta}$ ) ; 2,00-1,88 (2H, m,  $H_5'$ ) ; 1,82-1,68 (2H, m,  $H_2'$ ) ; 1,49-1,36 (4H, m,  $H_4'$ ,  $H_3'$ ).

En utilisant les procédés indiqués ci-dessus, on peut également préparer les produits suivants, qui font également partie de l'invention et qui constituent des produits préférés :

Composé	R-A-	R <sub>6</sub>	R <sub>9</sub>
B	méthyle	H	H
C	méthyle	méthyle	méthyle
D	pentyle	H	méthyle
E	octyle	H	H
F	décyle	éthyle	H
G	aminométhyl	H	H
H	aminobutyle	H	H
I	aminooctyle	propyle	éthyle
J	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	trifluorométhyle
K	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	propyle	hydroxybutyle
L	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	H
M	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	éthyle	H
N	phthalimidobutyle	H	H
O	phthalimidohexyle	H	H
P	phthalimidooctyle	H	formyle
Q	H	phthalimidobutyle	H
R	H	hexyle	acétyle
S	phthalimidodécyle	H	H
T	phthalimidododécyle	H	méthyle
U	méthyle	phthalimidobutyle	éthoxy
V	propyle	phthalimidohexyle	H
W	CH <sub>3</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	phthalimidooctyle	allyle

X	aminométhyle	phthalimidododécyle	méthoxycarbonyle
Y	cyanoaminométhyle	aminobutyle	H
Z	H	aminométhyle	cyclohexyléthyle
AA	H	aminooctyle	hydroxyméthyle
AB	méthyle	aminododécyle	H
AC	aminodécyle	éthyle	cyanométhyle
AD	(1-pyrrolyle)octyle	méthyle	H
AE	(1-pyrrolyle)butyle	H	aminoéthyle
AF	benzylaminoéthyle	méthyle	H
AG	(2-MeO.C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> )C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	méthyle	H
AH	CH <sub>3</sub> C(O)C <sub>2</sub> H <sub>4</sub>	H	H
AI	CH <sub>3</sub> C(O)C <sub>3</sub> H <sub>6</sub>	méthyle	vinyle
AJ	méthyle	méthyle	allyle
AK	méthyle	méthyle	vinyle
AL	méthyle	méthyle	diméthylaminométhyle
AM	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	méthyle	H
AN	(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> N <sup>+</sup> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	méthyle	H
AO	thioéthyle	méthyle	H
AP	aminoéthyle	méthyle	H
AQ	hydroxyéthyle	méthyle	H
AR	thiopropyle	méthyle	H
AS	thiobutyle	méthyle	H
AT	aminopropyle	méthyle	H
AU	aminobutyle	méthyle	H
AV	hydroxypropyle	méthyle	H
AW	hydroxybutyle	méthyle	H

AX	méthyle	méthyle	diméthylaminoéthyle
AY	méthyle	méthyle	diméthylaminopropyle
AZ	méthyle	méthyle	diméthylaminobutyle
BA	méthyle	méthyle	morpholinoéthyle
BB	méthyle	méthyle	trifluoroacétyl
BC	phthalimidooctyle	méthyle	vinyle
BD	phthalimidooctyle	méthyle	allyle
BE	phthalimidooctyle	H	vinyle
BF	phthalimidooctyle	H	allyle
BG	phthalimido-oct-4-ényle	méthyle	H
BH	phthalimido-oct-4-ynyle	méthyle	H

### Etude pharmacologique des produits de l'invention

Afin de mesurer l'activité inhibitrice de cholinestérase des composés de l'invention, on évalue l'activité enzymatique de l'acétylcholinestérase par la méthode d'Ellman (Biochemical Pharmacology, 1961, vol.7, pp 88-95, Ellman et coll.).

- 5 Le principe de la méthode est de mesurer le taux de thiocholine lors de l'hydrolyse de l'acétylcholine par l'enzyme. L'hydrolyse s'accompagne d'une réaction continue entre la thiocholine et l'acide 5,5'-dithio-2-nitrobenzoïque (DTNB) qui conduit à la formation de l'anion 5-thio-2-nitrobenzoate de couleur jaune. Le taux de formation de l'anion est mesuré par absorbance à 412 nm.
- 10 Le matériel utilisé comprend un tampon phosphate :  $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$  (0,1 M (pH8), une enzyme : l'acétylcholinestérase de l'organe électrique de torpille *Electrophorus electricus* (SIGMA C 2888) purifiée sur résine de Sephadex, un substrat : l'iodure d'acétylthiocholine 7,5 mM (21,67 mg/10 ml de tampon phosphate) et un réactif : l'acide 5,5'-dithio-2-nitrobenzoïque (DTNB) 10 mM (39,6 mg / 10 ml de tampon phosphate).
- 15

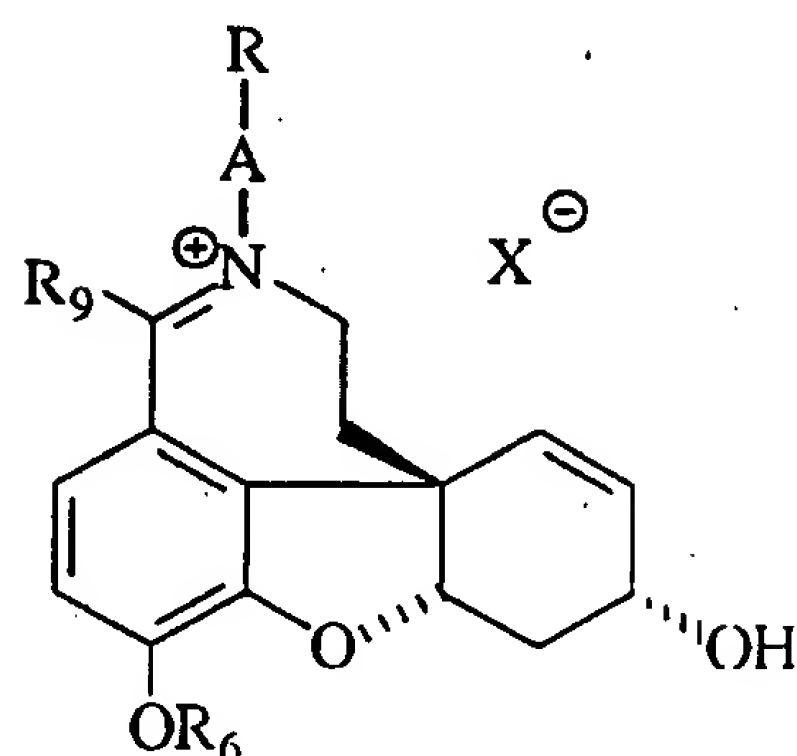
Ainsi 3 ml de tampon phosphate, 100  $\mu\text{l}$  de DTNB, 2  $\mu\text{l}$  d'enzyme, 3,3  $\mu\text{l}$  de composé selon l'invention, et 200  $\mu\text{l}$  de substrat sont mélangés à 25°C puis le changement d'absorbance à 412 nm est immédiatement enregistré. Les résultats obtenus, exprimés en

concentration d'inhibiteur, sont résumés dans le tableau ci-dessous (IC<sub>50</sub> représente la concentration inhibant à 50 % l'activité de l'enzyme).

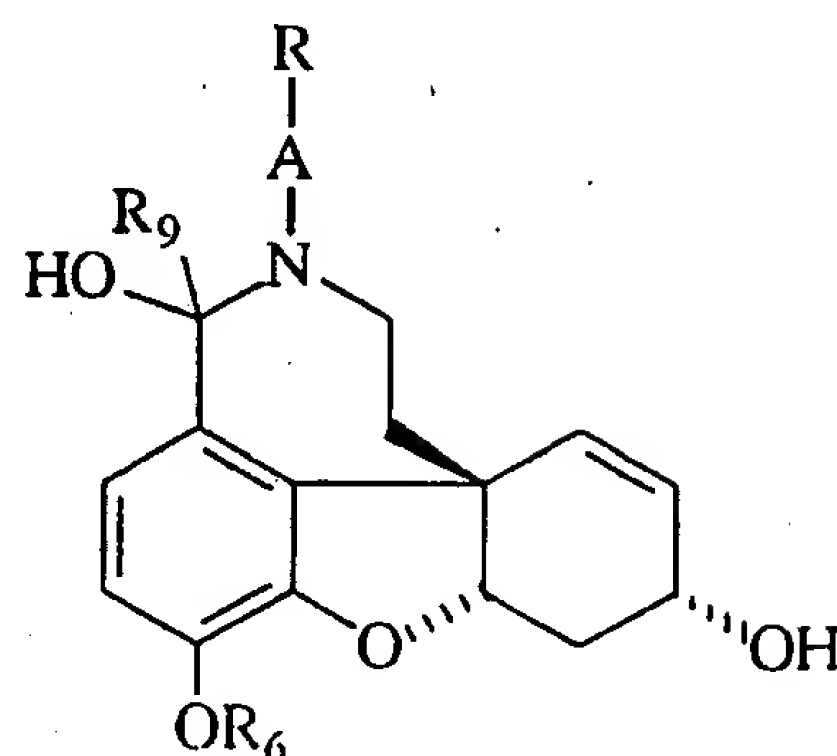
Exemple	IC <sub>50</sub> ± SD (10 <sup>-7</sup> M)
1	0,8 ± 0,02
2	4,7 ± 0,4
3	0,4 ± 0,01
4	0,1 ± 0,02
5	0,2 ± 0,01
6	1,3 ± 0,09
7	0,7 ± 0,1
9	0,5 ± 0,09
10	3,2 ± 0,9
11	1,7 ± 0,1

## REVENDICATIONS

### 1. Les composés de formule générale Ia et Ib



Ia



Ib

dans laquelle

- A représente un groupe alkylène linéaire ou ramifié, saturé ou insaturé, contenant de 1 à 12 atomes de carbone ;
- R représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule  $-NR'R''$  ou  $-N^{\oplus}R'R''R'''$  dans laquelle
- R' et R'' représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène ; un radical cyano ; alkyle ; arylalkyle ; arylalkényle ; alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alkylényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, alkoxy, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, nitro, mercapto ou amino, le radical amino étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles identiques ou différents ; ou R' et R'' sont liés entre eux et forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un hétérocycle ;
- R''' représente un atome d'hydrogène, un radical cyano, alkyle, arylalkyle, arylalkényle, alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alkylényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, alkoxy, alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, nitro, mercapto ou amino, le radical amino étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles identiques ou différents ;
- R<sub>6</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule  $-A-R$  dans laquelle A et R ont la signification indiquée ci-dessus ;



- $R_9$  représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule  $R'_9$  dans laquelle  $R'_9$  représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ou alkényle, linéaire ou ramifié, les radicaux alkyle et alkényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo ; hydroxy ;  
5 alkoxy ; alkylthio ; acyle ; carboxy libre, salifié ou estérifié ; cyano ; nitro ; mercapto ; amino de formule  $-NR'R''$  dans laquelle  $R'$  et  $R''$  sont tels que définis ci-dessus ; cycloalkyle ou aryle, les radicaux cycloalkyle et aryle étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, alkyle, alkényle, haloalkyle, alkoxy,  
10 alkylthio, acyle, carboxy libre, salifié ou estérifié, cyano, nitro ou amino éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyles identiques ou différents ;
- $X^-$  représente un anion pharmaceutiquement acceptable ;  
ainsi que les sels des produits Ib.
- 15 2. Les composés de formule générale Ia et Ib telles que définies à la revendication 1, dans laquelle
- A représente un groupe alkylène, alkénylène ou alkynylène, linéaire ou ramifié, ayant de 1 à 8 atomes de carbone ;
- R représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule  $-NR'R''$  ou  
20  $-N^{\oplus}R'R''R'''$  dans laquelle
- $R'$  et  $R''$  représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical cyano, alkyle, arylalkyle, arylalkényle, alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alkylényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy,  
25 méthoxy, éthoxy, isopropoxy, tert-butyloxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, butylthio, pentylthio, formyle, acétyle, propionyle, butyryle, pentanoyle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle, benzoyle, carboxy libre ou estérifié, cyano, nitro, mercapto, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino ou diéthylamino ; ou  $R'$  et  $R''$  sont liés entre eux et forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un radical pyrrole, imidazole, isothiazole, thiazole, isoxazole, oxazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, indole, isoindole, indazole, quinoléine, isoquinoléine, phthalazine, quinazoline, pyrrolidine, imidazolidine, pyrrazolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine, thiazolidine ou phthalimide ;
- 30  $R'''$  représente un atome d'hydrogène, un radical cyano, alkyle, arylalkyle, arylalkényle, alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alkylényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou

- différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, méthoxy, éthoxy, isopropyloxy, tert-butyloxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, butylthio, pentylthio, formyle, acétyle, propionyle, butyryle, pentanoyle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle, benzoyle, carboxy libre ou estérifié, cyano, nitro, mercapto, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino ou diéthylamino ;
- 5  $R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule -A-R dans laquelle A a la signification indiquée à la revendication 1 et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule  $-NR'R''$  ou  $-N^{\oplus}R'R''$  dans laquelle
- 10 R' et R'' représentent, indépendamment, un atome d'hydrogène, un radical cyano, alkyle, arylalkyle, arylalkényle, alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alkylényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, méthoxy, éthoxy, isopropyloxy, tert-butyloxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, butylthio, pentylthio, formyle, acétyle, propionyle, butyryle, pentanoyle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle, benzoyle, carboxy libre ou estérifié, cyano, nitro, mercapto, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino ou diéthylamino ;
- 15 ou R' et R'' sont liés entre eux et forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés, un radical pyrrole, imidazole, isothiazole, thiazole, isoxazole, oxazole, pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, indole, isoindole, indazole, quinoléine, isoquinoléine, phthalazine, quinazoline, pyrrolidine, imidazolidine, pyrrazolidine, pipéridine, pipérazine, morpholine, thiazolidine ou phthalimide ;
- 20 R''' représente un atome d'hydrogène, un radical cyano, alkyle, arylalkyle, arylalkényle, alkylcarbonyle ou arylcarbonyle, les radicaux alkyle, alkylényle et aryle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, méthoxy, éthoxy, isopropyloxy, tert-butyloxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, butylthio, pentylthio, formyle, acétyle, propionyle, butyryle, pentanoyle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle, benzoyle, carboxy libre ou estérifié, cyano, nitro, mercapto, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino ou diéthylamino ;
- 25  $R_9$  représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule  $R'_9$  dans laquelle  $R'_9$  représente un radical alkyle, linéaire ou ramifié, ou alkényle, linéaire ou ramifié, les radicaux alkyle et alkényle étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, méthoxy, éthoxy, isopropyloxy, tert-butyloxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, butylthio, pentylthio, formyle, acétyle, propionyle, butyryle, pentanoyle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle, benzoyle, carboxy libre ou estérifié, cyano, nitro, mercapto, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino, diéthylamino,
- 30
- 35

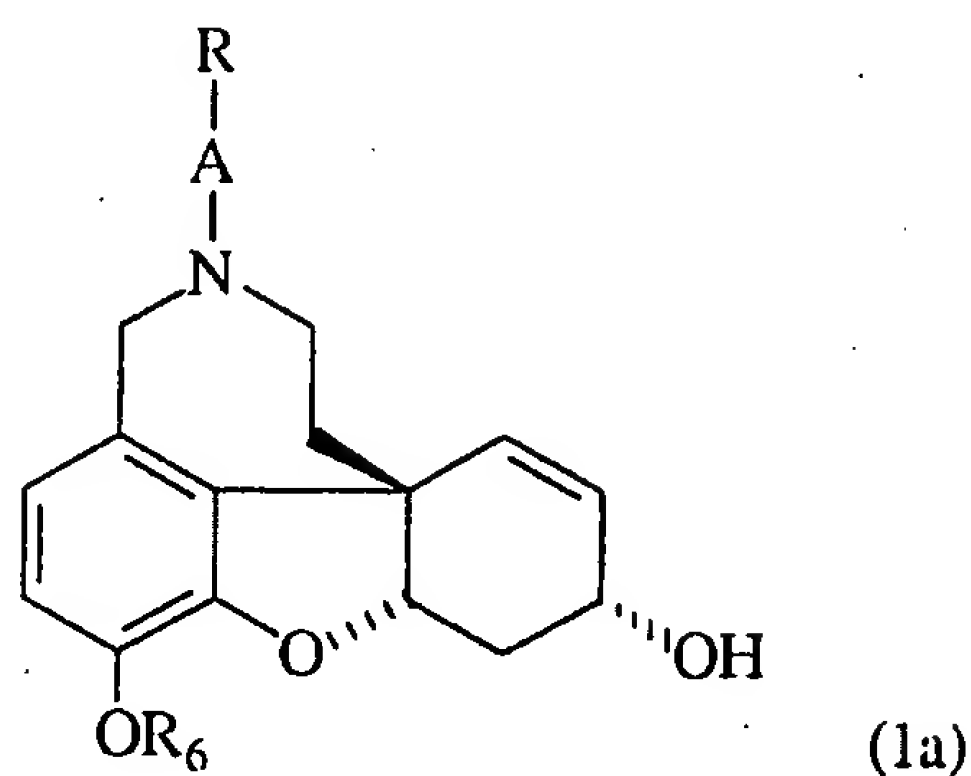
ou les radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclobutène, cyclopentène, cyclohexène, cyclopentanedienne, cyclohexadiène, ces radicaux cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclobutène, cyclopentène, cyclohexène, cyclopentanedienne, cyclohexadiène étant eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux identiques ou différents choisis parmi les radicaux halo, hydroxy, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopentyle, hexyle, isohexyle, vinyle, allyle, propényle, butényle, pentényle, hexényle, bromoéthyle, trifluorométhyle, trifluoroéthyle, pentafluoroéthyle, méthoxy, éthoxy, isopropyloxy, tert-butyloxy, méthylthio, éthylthio, propylthio, butylthio, pentylthio, formyle, acétyle, propionyle, butyryle, pentanoyle, hexanoyle, acryloyle, crotonyle, benzoyle, carboxy libre ou estérifié, cyano, nitro, amino, méthylamino, éthylamino, diméthylamino ou diéthylamino.

3. Les composés de formule générale Ia telle que définie à l'une des revendications 1 à 2, et répondant aux formules suivantes :

- le méthanesulfonate de galanthaminium ;
- le trifluoroacétate de 10-N-déméthyl-10-N-(4'-phthalimidobutyl)-galanthaminium ;
- le trifluoroacétate de 10-N-déméthyl-10-N-(6'-phthalimidoheptyl)-galanthaminium ;
- le bromhydrate de 10-N-déméthyl-10-N-(8'-phthalimidooctyl)-galanthaminium ;
- 20 - le bromhydrate de 10-N-déméthyl-10-N-(10'-phthalimidodécyl)-galanthaminium ;
- le bromhydrate de 10-N-déméthyl-10-N-(12'-phthalimidododécyl)-galanthaminium ;
- le bromhydrate de 6-O-déméthyl-6-O-(8'-phthalimidooctyl)-galanthaminium ;
- le bromhydrate de 6-O-déméthyl-6-O-(4'-phthalimidobutyl)-galanthaminium ;
- le bromhydrate de 6-O-déméthyl-6-O-(10'-phthalimidodécyl)-galanthaminium ;
- 25 - le bromhydrate de 6-O-déméthyl-6-O-(12'-phthalimidododécyl)-galanthaminium ;
- le bromhydrate de 10-N-déméthyl-10-N-(6'-pyrrolohexyl)-galanthaminium.

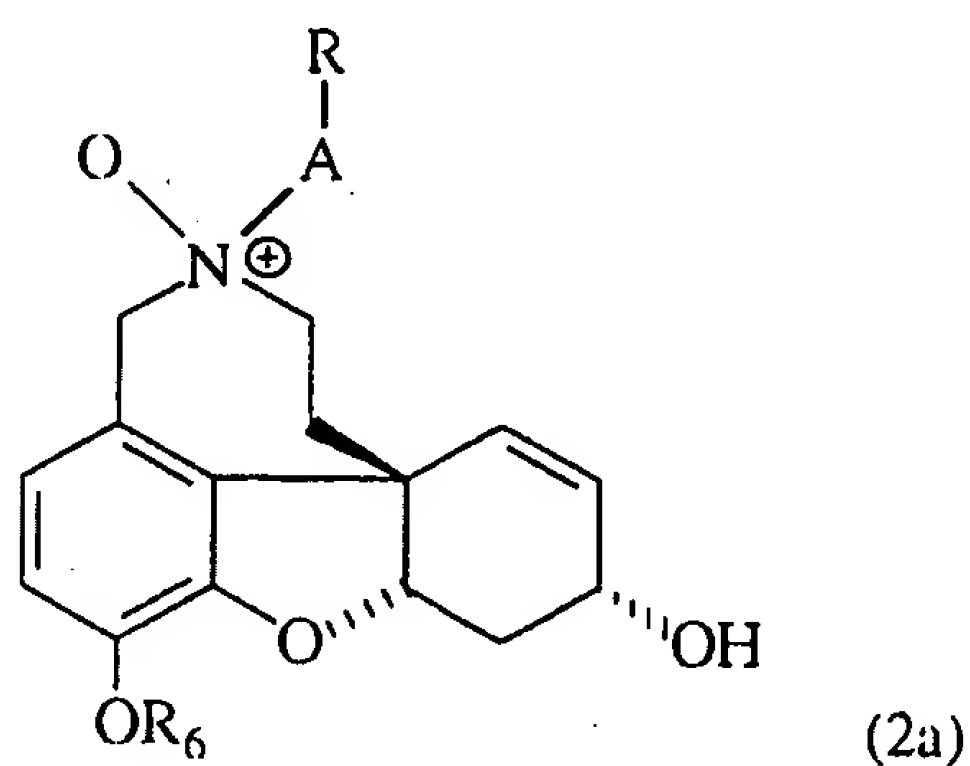
4. Procédé de préparation des produits de formule générale Ia et Ib telles que définies à la revendication 1, caractérisé en ce que

A) soit l'on oxyde directement un composé de formule générale (1a)



dans laquelle R, A et R<sub>6</sub> ont la signification indiquée à la revendication 1 ;

B) soit l'on transforme le composé de formule (1a) telle que définie ci-dessus, en son  
5 N-oxyde de formule (2a)

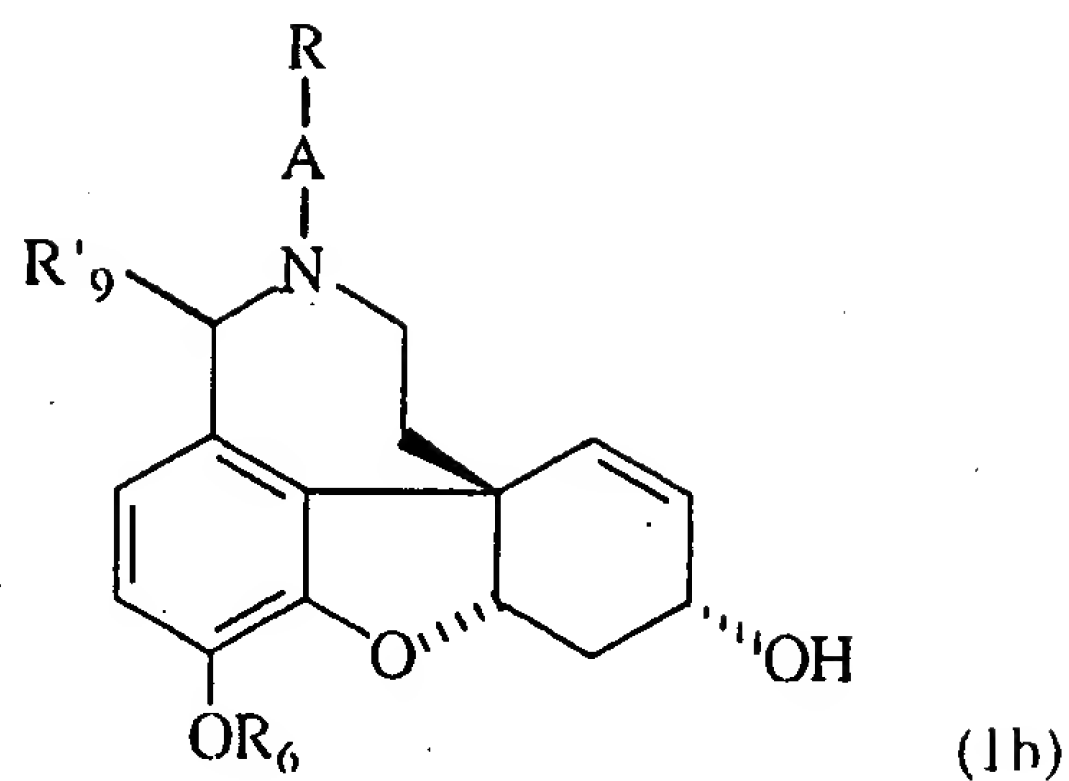


dans laquelle R, A et R<sub>6</sub> ont la signification indiquée à la revendication 1, produit de  
formule (2a) que l'on fait réagir avec un anhydride d'acide, sous atmosphère inerte, dans  
un solvant inerte, à une température comprise entre 0° C. et la température ambiante,

10 pour obtenir un produit de formule Ia ou Ib dans laquelle R<sub>9</sub> représente un atome  
d'hydrogène, et

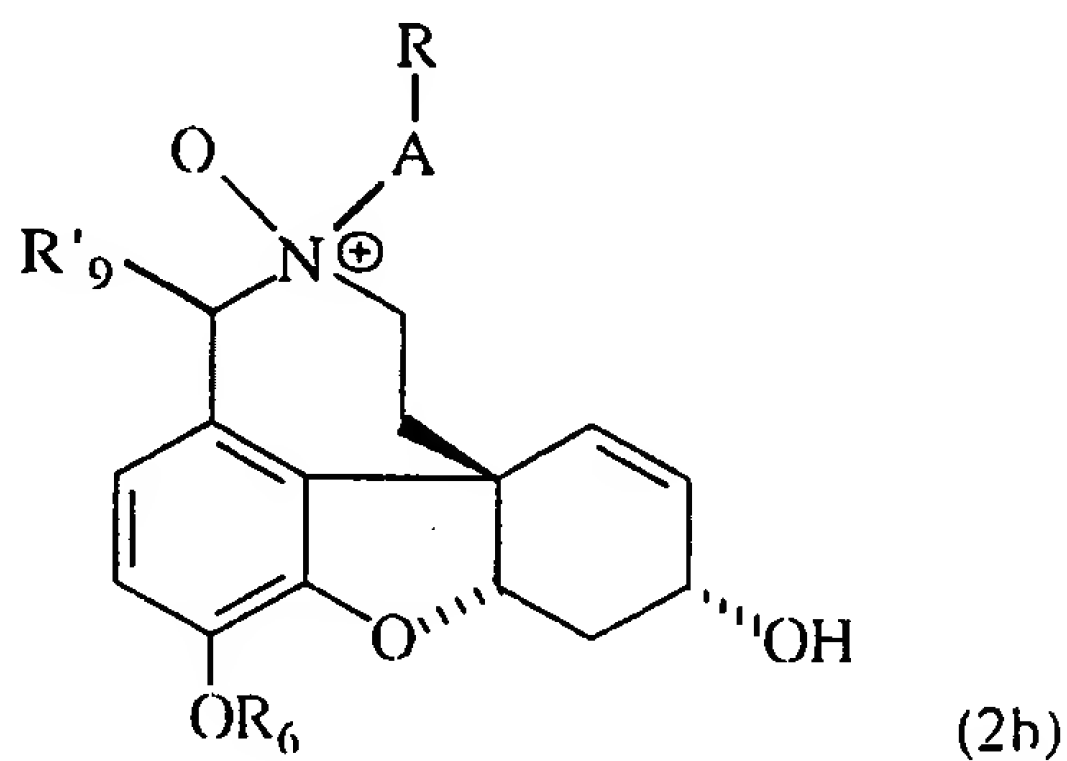
si le produit de formule Ia ou Ib dans laquelle R<sub>9</sub> représente R'<sub>9</sub> est recherché,

- l'on traite le produit correspondant ainsi obtenu de formule Ia dans laquelle R<sub>9</sub>  
représente un atome d'hydrogène, avec un produit représentant une fonction nucléophile  
15 de formule R'<sub>9</sub>Y dans laquelle R'<sub>9</sub> a la signification indiquée à la revendication 1 et Y  
représente un radical approprié, pour obtenir le composé de formule (1b)



dans laquelle R, A, R<sub>6</sub> et R'<sub>9</sub> ont la signification indiquée à la revendication 1, puis

- A) soit l'on oxyde directement le composé de formule générale (1b) telle définie à la revendication 1,
- 5 B) soit l'on transforme le composé de formule (1b) telle que définie à la revendication 1, en son N-oxyde de formule (2b)



- dans laquelle R, A, R<sub>6</sub> et R'<sub>9</sub> ont la signification indiquée à la revendication 1 produit de formule (2b) que l'on fait réagir avec un anhydride d'acide, sous atmosphère inerte, dans
- 10 un solvant inerte, à une température comprise entre 0° C et la température ambiante,
- pour obtenir un produit de formule Ia ou Ib dans laquelle R<sub>9</sub> représente R'<sub>9</sub>.

5. A titre de médicaments, les produits de formule Ia et Ib telles que définies à la revendication 1, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule Ib.
- 15 6. A titre de médicaments, les produits de formule Ia et Ib telles que définies à l'une des revendications 2 à 3, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables desdits produits de formule Ib.

7. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une des revendications 5 ou 6.
8. Utilisation des produits de formule Ia et Ib telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation de médicaments destinés à traiter les maladies neurodégénératives.
9. Utilisation des produits de formule Ia et Ib telles que définies à l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation de médicaments destinés à traiter les démences séniles.
10. A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formules (1a), (1b), (2a) et (2b) telles que décrites à la revendication 4 dans lesquels R représente un groupe de formule  $-NR'R''$  ou  $-N^{\oplus}R'R''R'''$  telle que définie à la revendication 1.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 96/01139A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 C07D491/06 A61K31/55 //(C07D491/06,307:00,223:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO,A,88 08708 (B. DAVIS ET AL) 17 November 1988 see claims 1,19	10
A	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 1, 8 July 1991 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5115u, SHIGERU KOBAYASHI ET AL: "Alkaloid N-oxides from Lycoris sanguinea " page 5113; XP002014290 see abstract & PHYTOCHEMISTRY, vol. 30, no. 2, 1991, pages 675-677, --- -/--	10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 September 1996

Date of mailing of the international search report

09.10.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Voyiazoglou, D

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No  
PCT/FR 96/01139

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 77, 1994, BASEL CH, pages 1611-1615, XP002014289 R. MATUSCH ET AL : "146. Bildung, Kristallstruktur und absolute Konfiguration von (-)-N-(Chloromethyl)gananthaminium-chlorid " see page 1611</p>	1
A	<p>--- EP,A,0 653 427 (HOECHST-ROUSSEL) 17 May 1995 see claim 1 -----</p>	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/FR 96/01139

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-8808708	17-11-88	CA-A- 1338326	14-05-96
		AU-B- 632458	07-01-93
		AU-A- 1808488	06-12-88
		CA-A- 1326632	01-02-94
		JP-T- 2503794	08-11-90
		EP-A- 0363415	18-04-90
-----			
EP-A-653427	17-05-95	AU-A- 7581494	04-05-95
		CA-A- 2118174	16-04-95
		CN-A- 1111245	08-11-95
		CZ-A- 9402546	13-09-95
		FI-A- 944821	16-04-95
		JP-A- 7188240	25-07-95
		NO-A- 943893	18-04-95
		PL-A- 305456	18-04-95
		ZA-A- 9408062	06-06-95
-----			

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De l'Organisation Internationale No  
PCT/FR 96/01139

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> CIB 6 C07D491/06 A61K31/55 //(C07D491/06,307:00,223:00)		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 6 C07D A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO,A,88 08708 (B. DAVIS ET AL) 17 Novembre 1988 voir revendications 1,19 ---	10
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 1, 8 Juillet 1991 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5115u, SHIGERU KOBAYASHI ET AL: "Alkaloid N-oxides from Lycoris sanguinea " page 5113; XP002014290 voir abrégé & PHYTOCHEMISTRY, vol. 30, no. 2, 1991, pages 675-677, --- <div style="text-align: right;">-/--</div>	10
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>		
* Catégories spéciales de documents cités:		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>*A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>*E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>*L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>*O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>*P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>*T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>*X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>*Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>*Z* document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">25 Septembre 1996</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">09.10.96</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Voyiazoglou, D</div>

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Den. : Internationale No  
PCT/FR 96/01139

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>HELVETICA CHIMICA ACTA, vol. 77, 1994, BASEL CH, pages 1611-1615, XP002014289 R. MATUSCH ET AL : "146. Bildung, Kristallstruktur und absolute Konfiguration von (-)-N-(Chloromethyl)gananthaminium-chlorid " voir page 1611</p>	1
A	<p>EP,A,0 653 427 (HOECHST-ROUSSEL) 17 Mai 1995 voir revendication 1 -----</p>	1

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De. Je Internationale No  
PCT/FR 96/01139

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-8808708	17-11-88	CA-A- 1338326	14-05-96
		AU-B- 632458	07-01-93
		AU-A- 1808488	06-12-88
		CA-A- 1326632	01-02-94
		JP-T- 2503794	08-11-90
		EP-A- 0363415	18-04-90
-----			
EP-A-653427	17-05-95	AU-A- 7581494	04-05-95
		CA-A- 2118174	16-04-95
		CN-A- 1111245	08-11-95
		CZ-A- 9402546	13-09-95
		FI-A- 944821	16-04-95
		JP-A- 7188240	25-07-95
		NO-A- 943893	18-04-95
		PL-A- 305456	18-04-95
		ZA-A- 9408062	06-06-95
-----			



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: \_\_\_\_\_**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**